

明細書

2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体

5

技術分野

本発明は、医薬として有用な2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩、その水和物、またはそれらを有効成分とするプロドラッグに関する。更に詳しくは、統合失調症、不安及びその関連疾患、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害、並びに、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療及び予防に有効な代謝活性型（メタボトロピック型）グルタミン酸受容体（mGluR）のサブグループIIに属するmGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物である2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体などのプロドラッグに関する。

また、本発明は、mGluR2/mGluR3のアンタゴニストとして作用する化合物のプロドラッグが、経口活性を高め、親化合物の生体内暴露量を増大させることに関する。

背景技術

メタボトロピックグルタミン酸受容体は薬理学的に3つのグループに分類される。この中で、グループII（mGluR2/mGluR3）は、アデニルサイクラーゼと結合し、サイクリックアデノシン1リン酸（cAMP）のホルスコリン刺激性の蓄積を抑制する（Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993年（下記非特許文献1）参照）ことから、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する化合物は急性及び慢性の精神医学的疾患並びに神経学的疾患の治療又は予防に有効であると考えられ、2-アミノービシクロ[3.1.

0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体は、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に対して強い拮抗作用を有する化合物である。

文献リスト

5 非特許文献 1

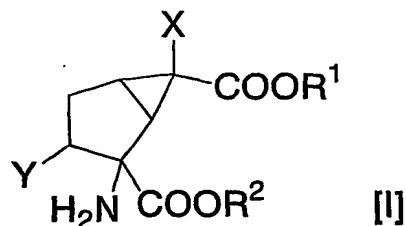
Trends Pharmacol. Sci., 14, 13, 1993年

本発明の目的は、統合失調症、不安及びその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学的障害の治療及び予防、並びに、薬物依存症、認知障害、
10 アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療効果及び予防効果を有する薬物であって、経口活性の高いグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に拮抗する薬物を提供することである。

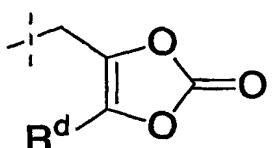
15 発明の開示

本発明者らは、2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体について銳意検討した結果、グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼす2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸誘導体のプロドラッグについて、親化合物を被験薬とする動物実験を行い、この種のプロドラッグが親化合物の生体内暴露量を高めることを見出し、本発明を完成するに至った。

かかる本発明は、式[I]

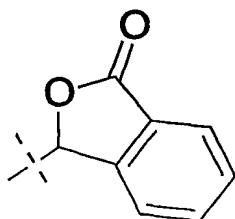


R¹及びR²は同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



[i]

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]



[ii]

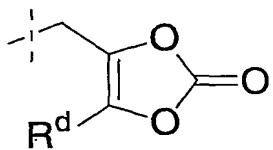
で表される基を示し、或いは、

R¹及びR²の何れか一方が水素原子のとき、他方がC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル

基、アジド C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、ファルネシリル基、

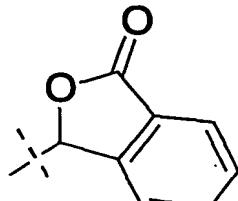
4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-C(O)NR^aR^b$ (式中、 R^a 及び R^b は前記と同義である。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、

- 5 式 $-CHR^cOC(O)ZR^d$ (式中、 Z 、 R^c 及び R^d は前記と同義である。) で表される基、式 [i]



[i]

- 10 (式中、 R^d は前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



[ii]

で表される基を示す。

- 15 X は水素原子又はフッ素原子を示す。 Y は、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^{3'}R^{4'})$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す (式中、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1~7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフ

エノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R⁵は、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)。]で表される2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体（以下、「本発明の化合物」ともいう。）、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

本発明の一態様においては、前記式[I]において、

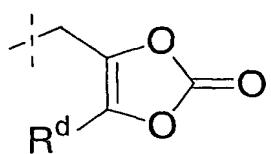
R¹及びR²が同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基を示し、或いは、

R¹及びR²の何れか一方が水素原子のとき、他方がC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基を示すものであることが好ましい。

本発明の他の一態様においては、前記式[I]において、

R¹及びR²は同一又は異なって、ファルネシリル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水

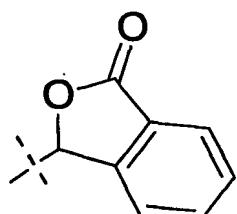
素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^d は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [i]



[i]

5

(式中、 R^d は前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



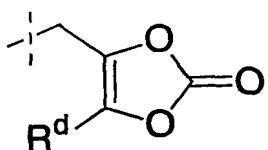
[ii]

10

で表される基を示し、或いは、

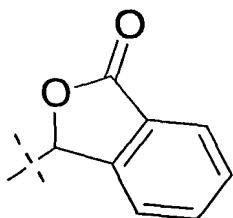
R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式-C(O)NR^a15 R^b (式中、 R^a 及び R^b は前記と同義である。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d (式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。) で表される基、式 [i]

7



[ii]

(式中、 R^d は前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



[iii]

5

で表される基を示すものであることが好ましい。

また、本発明の他の一態様においては、前記式 [I]において、 R^2 は水素原子であることが好ましい。

10 さらに、本発明の他の一態様においては、前記式 [I]において、Xはフッ素原子であることが好ましい。

さらにまた、本発明の他の一態様においては、前記式 [I]において、Yは、
 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、又は
 $-N(CHR^3R^4)(CHR^{3'}R^{4'})$ (式中、 R^3 、 $R^{3'}$ 、
15 R^4 及び $R^{4'}$ は前記と同義である。) であることが好ましい。

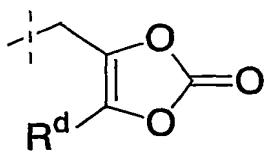
また、本発明の他の一態様においては、前記式 [I]において、Yは、 $-SR^3$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、又は
 $-N(CHR^3R^4)(CHR^{3'}R^{4'})$ (式中、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は前記と同義である。) であることが好ましい。

20 ここで、前記式 [I]において、Yの説明に用いられる R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ としては、それぞれ独立して、水素原子、フェニル基、ナフチル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフル

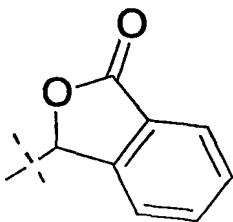
オロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基であることが好ましい。これらの中でも、R³、R^{3'} R⁴及びR^{4'}としては、それぞれ独立して、水素原子、フェニル基、ナフチル基、又は、1～5個のハロゲン原子で置換されたフェニル基であることがより好ましい。

さらに、本発明の他の一態様においては、前記式〔I〕において、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、C_{1～10}アルキル基、C_{2～6}アルケニル基、C_{2～6}アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC_{1～6}アルキル基、ヒドロキシC_{2～6}アルキル基、ハロゲン化C_{1～6}アルキル基、アジドC_{1～6}アルキル基、アミノC_{2～6}アルキル基、C_{1～6}アルコキシC_{1～6}アルキル基、又はC_{1～6}アルコキシカルボニルC_{1～6}アルキル基であることが好ましい。これらの中でも、R²が水素原子を示すものであり、R¹が直鎖状又は分岐鎖状のC_{1～10}アルキル基、C_{2～6}アルケニル基、又は1若しくは2個のフェニル基で置換されたC_{1～6}アルキル基であることが好ましい。

さらにまた、本発明の他の一態様においては、前記式〔I〕において、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、ファルネシリル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC_{1～6}アルキル基、C_{1～6}アルコキシカルボニルC_{1～6}アルキル基、4-モルホリニルC_{1～6}アルキル基、式-C(O)NR^aR^b(式中、R^a及びR^bは前記と同義である。)で表される基によって置換されたC_{1～6}アルキル基、式-CHR^cO C(O)ZR^d(式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。)で表される基、式〔i〕



[i]

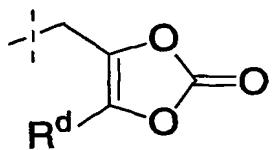


[iii]

で表される基であることが好ましい。これらの中でも、R²が水素原子であり、

R¹が、ファルネシリル基、1若しくは2個のフェニル基若しくは置換フェニル基で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基、4-モルホリニルC₁₋₆アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは前記と同義である。）で表される基によって置換されたC₁₋₆アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。）

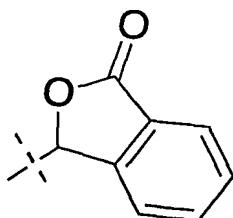
で表される基、式 [i]



[ii]

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]

15



[iii]

で表される基であることが好ましい。

ここで、前記式〔I〕において、R¹及びR²の説明に用いられるR^a及びR^bとしては、水素原子又はC₁₋₆アルキル基であることが好ましい。また、R^cとしては、水素原子、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、又はアリール基であることが好ましい。一方、R^dとしては、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、又はアリール基であることが好ましい。
5 本明細書において使用される用語は、以下に定義されるとおりである。ここで「C_{n-m}」とは、その後に続く基がnからm個の炭素原子を有することを示す。

C₁₋₁₀アルキル基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状アルキル基を示す。直鎖状アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。分岐鎖状アルキル基としては、例えば、イソプロピル基、イソブチル基、1-メチルプロピル基、t-ブチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1，15 1-ジメチルプロピル基、2，2-ジメチルプロピル基、1，2-ジメチルブロピル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1，1-ジメチルブチル基、1，2-ジメチルブチル基、1，3-ジメチルブチル基、2，2-ジメチルブチル基、2，3-ジメチルブチル基、3，3-ジメチルブチル基、5-メチルヘキシル基、3-エチルペンチル基、1-プロピルブチル基、1，4-ジメチルペンチル基、3，4-ジメチルペンチル基、1，2，3-トリメチルブチル基、1-イソプロピルブチル基、4，4-ジメチルペンチル基、5-メチルヘプチル基、6-メチルヘプチル基、4-エチルヘキシル基、2-プロピルペンチル基、2，5-ジメチルヘキシル基、4，5-ジメチルヘキシル基、2-エチル-3-メチルペンチル基、1，2，4-トリメチルペンチル基、2-メチル-1-イソプロピルブチル基、3-メチルオクチル基、2，5-ジメチルヘプチル基、1-(1-メチルプロピル)-2-メチルブチル基、1，4，5-トリメチルヘキシル基、1，2，3，4-テトラメチルペンチル基、7-メチルオクチル基、6-メチルノニル基、8-メチルノニル基、

5-エチル-2-メチルヘプチル基、2, 3-ジメチル-1-(1-メチルプロピル)ブチル基、シクロプロピルメチル基、2-(シクロプロピル)エチル基、3, 7-ジメチルオクチル基、3-(シクロブチル)ペンチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシリメチル基などが挙げられる。環状アルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシリ基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙げられる。

10 C_{2-10} アルケニル基とは、少なくとも1個の二重結合を有する、炭素原子を2~10個有する直鎖状、炭素原子を3~10個有する分岐鎖状、又は、炭素原子を5~10個有する環状アルケニル基を示し、例えば、ビニル基、アリル基、3-ブテニル基、4-ペンテニル基、5-ヘキセニル基、6-ヘプテニル基、7-オクテニル基、8-ノネニル基、9-デセニル基、1-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-2-ブテニル基、2-メチル-3-ブテニル基、2-ペンテニル基、2-メチル-2-ヘキセニル基、2-シクロペンテニル基などが挙げられる。

15 C_{2-10} アルキニル基とは、少なくとも1個の三重結合を有する、炭素原子2~10個有する直鎖状又は炭素原子を4~10個有する分岐状のアルキニル基を示し、例えば、2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、5-ヘキシニル基、6-ヘプチニル基、7-オクチニル基、8-ノナイル基、9-デシニル基、3-ペンチニル基、4-メチル-2-ペンチニル基などが挙げられる。

20 1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基としては、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル基、2-フェニルエチル基、2-フェニルプロピル基、1-メチル-1-フェニルエチル基、1-メチル-2-フェニルペンチル基、2-ニトロベンジル基、3-ニトロベンジル基、4-ニトロベンジル基、2, 4-ジニトロベンジル基、2, 4, 6-トリニトロベンジル基、2-フェニルベンジル基、3-フェニルベンジル基、4-フェニルベンジル基、2-ヒドロキシベンジル基、3-ヒドロキシベンジル基、4-ヒドロキシベンジル基、2-クロロベンジル基、3-クロロベンジル基、4-クロロベンジル基、2-フルオロベンジル基、3-フルオロベンジル基、4-フルオロベンジル基、

2-ペロモベンジル基、3-ペロモベンジル基、4-ペロモベンジル基、2-ヨードベンジル基、2-ヨードベンジル基、2,3-ジクロロベンジル基、2,4-ジクロロベンジル基、2,5-ジクロロベンジル基、2,6-ジクロロベンジル基、3,4-ジクロロベンジル基、3,5-ジクロロベンジル基、2-メチルベンジル基、3-メチルベンジル基、4-メチルベンジル基、2-エチルベンジル基、3-エチルベンジル基、4-エチルベンジル基、2-イソプロピルベンジル基、3-イソプロピルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、2-メトキシベンジル基、3-メトキシベンジル基、4-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、2,4-ジメトキシベンジル基、2,5-ジメトキシベンジル基、2,6-ジメトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-エトキシベンジル基、3-エトキシベンジル基、4-エトキシベンジル基、2-イソプロポキシベンジル基、3-イソプロポキシベンジル基、4-イソプロポキシベンジル基、2-メトキシメチルベンジル基、3-メトキシメチルベンジル基、4-メトキシメチルベンジル基、2-イソプロピキシメチルベンジル基、3-イソプロピキシメチルベンジル基、4-イソプロピキシメチルベンジル基、2-トリフルオロメチル基、3-トリフルオロメチル基、4-トリフルオロメチル基、2-ヒドロキカルボニルベンジル基、3-ヒドロキカルボニルベンジル基、4-ヒドロキカルボニルベンジル基、2-アミノベンジル基、3-アミノベンジル基、4-アミノベンジル基、2-アミノメチルベンジル基、3-アミノメチルベンジル基、4-アミノメチルベンジル基、2-シアノベンジル基、3-シアノベンジル基、4-シアノベンジル基、2-ヒドロキシメチルベンジル基、3-ヒドロキシメチルベンジル基、4-ヒドロキシメチルベンジル基、2-フェノキシベンジル基、3-フェノキシベンジル基、4-フェノキシベンジル基が挙げられる。

アリール基とは、フェニル基、置換フェニル基、または、1-ナフチル基、2-ナフチル基などの多環式芳香族基を示す。

置換フェニル基とは、ハロゲン原子、水酸基、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、トリフルオロメチル

基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～3個の置換基で置換されたフェニル基を示す。例えば、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2、4-ジニトロフェニル基、
5 2, 4, 6-トリニトロフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル基、4-ヒドロキシフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-フルオロフェニル基、3-フル
10 オロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-ベロモフェニル基、3-ベロモフェニル基、4-ベロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、2-ヨードフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2,
15 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロ
20 ピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2, 3-ジメトキシフェニル基、2, 4-ジメトキシフェニル基、2, 5-ジメトキシフェニル基、2,
25 6-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 5-ジメトキシフェニル基、2-エトキシフェニル基、3-エトキシフェニル基、4-エトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロ
ピキシメチルフェニル基、2-メトキシメチルフェニル基、2-メトキシメチルフェニル基、3-メトキシメチルフェニル基、4-メトキシメチルフェニル基、2-イソプロ
30 ピキシメチルフェニル基、3-イソプロピキシメチルフェニル基、4-イソプロ
ロピキシメチルフェニル基、2-トリフルオロメチル基、3-トリフルオロメ
チル基、4-トリフルオロメチル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、
3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、
2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-
アミノメチルフェニル基、3-アミノメチルフェニル基、4-アミノメチルフ

エニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-ヒドロキシメチルフェニル基、3-ヒドロキシメチルフェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基が挙げられる。

5 これらの1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基の中でも、1若しくは2個のフェニル基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基が好ましい。

ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基とは、少なくとも1個のヒドロキシル基によって置換されたC₂₋₁₀アルキル基を示し、例えば、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、10-ヒドロキシヘキシル基、7-ヒドロキシヘプチル基、8-ヒドロキシオクチル基、9-ヒドキシノニル基、10-ヒドロキシデシル基、2-ヒドロキシプロピル基、2、3-ジヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

15 ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基とは、少なくとも1つ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子及びヨウ素原子によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基を示し、例えば2-クロロエチル基、2-プロモエチル基、2-ヨードエチル基、3-クロロプロピル基、3-プロモプロピル基、3-ヨードプロピル基、4-クロロブチル基、4-プロモブチル基、4-ヨードブチル基、5-クロロペンチル基、6-クロロヘキシル基、7-クロロヘプチル基、8-クロロオクチル基、9-クロロノニル基、10-クロロデシル基、2-クロロプロピル基、2-クロロブチル基、2、4-ジクロロブチル基、2-クロロ-3-メチルブチル基などが挙げられる。

20 アジドC₁₋₁₀アルキル基とは、少なくとも1つ以上のアジド基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基を示し、例えば2-アジドエチル基、3-アジドプロピル基、4-アジドブチル基、5-アジドペンチル基、6-アジドヘキシル基、7-アジドヘプチル基、8-アジドオクチル基、9-アジドノニル基、10-アジドデシル基、2-アジドプロピル基、2-アジドブチル基、2-アジド-3-メチルブチル基などが挙げられる。

25 アミノC₂₋₁₀アルキル基とは、少なくとも1個のアミノ基で置換されたC₂₋₁₀

アルキル基を示し、例えば、2-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、6-アミノヘキシル基、7-アミノヘプチル基、8-アミノオクチル基、9-アミノノニル基、10-アミノデシル基、4-アミノブチル基、2, 4-ジアミノブチル基などが挙げられる。

5 C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状のアルコキシ基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、2-プロポキシエチル基、2-イソプロポキシエチル基、2-ブロキシエチル基、2-イソブロキシエチル基、2-t-ブロキシエチル基、2-ペンチルオキシエチル基、2-ヘキセニルオキシエチル基、3-エトキシプロピル基、4-エトキシブチル基、4-エトキシ-3-メトキシブチル基、4-エトキシ-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

10 C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基とは、炭素数1～10個の直鎖状、炭素原子を3～10個有する分岐鎖状、又は炭素原子を3～10個有する環状のアルコキシカルボニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロピルオキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブチルトキシカルボニルメチル基、イソブロキシカルボニルメチル基、t-ブロキシカルボニルメチル基、ペンチルオキシカルボニルメチル基、ヘキシルオキシカルボニルメチル基、2-(エトキシカルボニル)エチル基、3-(エトキシカルボニル)プロピル基、4-(エトキシカルボニル)ブチル基、4-(エトキシカルボニル)ペンチル基、4-(エトキシカルボニル)-3-メチルペンチル基などが挙げられる。

15 ファルネシル基は、(2Z, 6Z)-3, 7, 11-トリメチルドデカ-2, 6, 10-トリエニル基を示す。

20 4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキルとは、4-モルホリニル基によって置換された炭素数1～10個のアルキル基を示し、例えば、2-(4-モルホリニルエチル)基、3-(4-モルホリニル)プロピル基、4-(4-モルホリニル)

5 プチル基、5-(4-モルホリニル)ペンチル基、6-(4-モルホリニル)
ヘキシル基、7-(4-モルホリニル)ヘプチル基、8-(4-モルホリニル)
オクチル基、9-(4-モルホリニル)ノニル基、10-(4-モルホリニル)
デシル基、2-(4-モルホリニル)ペンチル基、1-メチル-3-(4-モ
5 ルホリニル)ブチル基が挙げられる。

式C(O)NR^aR^b(式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC
1-10アルキル基を示す。)によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基とは、2-(N,
N-ジメチルアミノカルボニル)エチル基、2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)
エチル基、3-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)プロピル基、
10 2-(N-メチルアミノカルボニル)エチル基、2-(N-エチルアミノカルボニル)
エチル基、2-(N,N-メチルエチルアミノカルボニル)エチル、
2-(N,N-エチルプロピルアミノカルボニル)エチル基、2-(N,N-ジエチルアミノカルボニル)-1-メチルエチル基が挙げられる。

1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基とは、少なくとも1個のフ
15 ッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子で置換されたナフチル基を示し、
例えば、1-フルオロー-2-ナフチル基、2-フルオロー-1-ナフチル基、1
-クロロー-2-ナフチル基、2-クロロー-1-ナフチル基、1-プロモ-2-
ナフチル基、2-プロモ-1-ナフチル基、1-ヨード-2-ナフチル基、2
-ヨード-1-ナフチル基、1,3-ジフルオロー-2-ナフチル基などが挙げ
20 られる。

複素芳香族基とは、酸素原子、窒素原子または硫黄原子の内、少なくとも1
つ以上の原子を含む単環の5員若しくは6員芳香環、または、これらの単環に
ベンゼン環が縮合しているか、若しくは、互いに縮合した双環性の芳香環を示
す。例えば、フリル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾイル、イソキサゾイ
25 ル、イミダゾイル、ピラゾイル、チアゾイル、イゾチアゾイル、オキサジアゾ
イル、チアジアゾイル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンゾチオフェニル、
インダゾイル、ベンゾイソキサゾイル、ベンゾイソチアゾイル、ベンゾイミダ
ゾイル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾチアゾイル、ピリジジル、キノリニル、
イソキノリニル、ピロダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、シンノリニル、

フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニルなどが挙げられる。

C₁₋₁₀アルコキシ基とは、炭素原子を1～10個有する直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、t-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などが挙げられる。

ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、C₁₋₁₀アルキル基、環状C₃₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、環状C₃₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はフェノキシ基から選択される1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。例えば、1つの置換基で置換されたフェニル基としては、2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-ヨードフェニル基、3-ヨードフェニル基、4-ヨードフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-エチルフェニル基、3-エチルフェニル基、4-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、3-イソプロピルフェニル基、4-イソプロピルフェニル基、2-シクロプロピルフェニル基、3-シクロプロピルフェニル基、4-シクロプロピルフェニル基、2-シクロヘキシルフェニル基、3-シクロヘキシルフェニル基、4-シクロヘキシルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、2-イソプロポキシフェニル基、3-イソプロポキシフェニル基、4-イソプロポキシフェニル基、2-シクロブチロキシフェニル基、3-シクロブチロキシフェニル基、4-シクロブチロキシフェニル基、2-シクロヘキシロキシフェニル基、3-シクロヘキシロキシフェニル基、4-シクロヘキシロキシフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、3-フルオロメチルフェニル基、4-トリフルオ

ロメチルフェニル基、2-フェニルフェニル基、3-フェニルフェニル基、4-フェニルフェニル基、2-ヒドロキシカルボニルフェニル基、3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、2-アミノフェニル基、3-アミノフェニル基、4-アミノフェニル基、2-ニトロフェニル基、3-ニトロフェニル基、4-ニトロフェニル基、2-シアノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、2-フェノキシフェニル基、3-フェノキシフェニル基、4-フェノキシフェニル基などが挙げられる。2つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3-ジフルオロフェニル基、2, 4-ジフルオロフェニル基、2, 5-ジフルオロフェニル基、10 2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 4-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジフルオロフェニル基、2, 3-ジクロロフェニル基、2, 4-ジクロロフェニル基、2, 5-ジクロロフェニル基、2, 6-ジクロロフェニル基、3, 4-ジクロロフェニル基、3, 5-ジクロロフェニル基、2, 3-ジプロモフェニル基、2, 4-ジプロモフェニル基、2, 5-ジプロモフェニル基、2, 6-ジプロモフェニル基、3, 4-ジプロモフェニル基、3, 5-ジプロモフェニル基、2, 3-ジヨードフェニル基、2, 4-ジヨードフェニル基、2, 5-ジヨードフェニル基、2, 6-ジヨードフェニル基、3, 4-ジヨードフェニル基、3, 5-ジヨードフェニル基、3-クロロ-4-フルオロフェニル基、4-クロロ-3-フルオロフェニル基、3-ブロモ-4-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-フルオロフェニル基、4-ブロモ-3-クロロフェニル基、3-クロロ-4-メチルフェニル基、4-クロロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メチルフェニル基、4-フルオロ-3-メチルフェニル基、3-フルオロ-4-メトキシフェニル基、4-フルオロ-3-メトキシフェニル基、3-ブロモ-4-メトキシフェニル基、4-ブロモ-3-メトキシフェニル基、3-クロロ-4-フェノキシフェニル基、4-クロロ-3-フェノキシフェニル基、3-クロロ-4-ニトロフェニル基、4-クロロ-3-ニトロフェニル基、4-ブロモ-3-ニトロフェニル基、3-ブロモ-4-ニトロフェニル基、3-アミノ-4-ブロモフェニル基、4-アミノ-3-ブロモフェニル基、3-ブロモ-4-ヒドロキシカル

ボニル基、4-ブロモ-3-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-フルオロ-4-ヒドロキシカルボニルフェニル基、4-フルオロ-3-ヒドロキシカルボニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、3-シアノ-4-フルオロフェニル基、4-シアノ-3-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メチルフェニル基、3-シアノ-4-メトキシフェニル基、4-シアノ-3-メトキシフェニル基などが挙げられる。
 5 3つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3, 4-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリフルオロフェニル基、3, 4, 5-トリクロロフェニル基、3-クロロ-2, 6-ジフルオロフェニル基、3, 5-ジクロロ-4-メトキシフェニル基、又は3, 5-ジブロモ-4-メトキシフェニル基などが挙げられる。4つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 5-ジブロモ-3, 4-ジメトキシフェニル基、3, 4-ジブロモ-2, 4-ジメトキシフェニル基などが挙げられる。5つの置換基で置換されたフェニル基としては、例えば、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル基などが挙げられる。
 10
 15

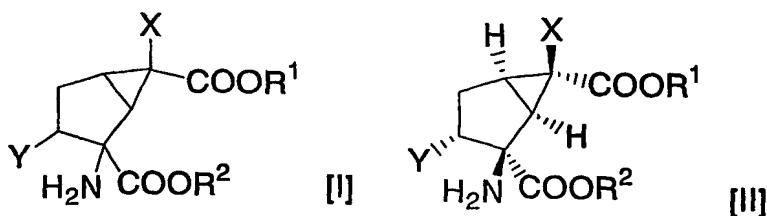
また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば、硫酸、塩酸、磷酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマール酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸などの有機酸との塩、トリメチルアミン、メチルアミンなどのアミンとの塩、又はナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオンなどの金属イオンとの塩などである。

また、本発明における水和物とは、本発明の化合物又はその塩の医薬上許容される水和物である。本発明の化合物及びその塩は、大気にさらされ、又は再結晶することなどにより、水分を吸収し、吸着水がつく場合や、水和物となる場合がある。本発明における水和物には、そのような水和物も含む。

25 式 [I] で表される化合物のビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン環上には5つの不斉炭素原子が存在する。

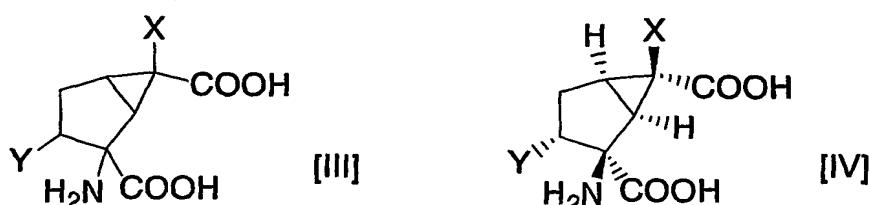
本発明の化合物の好ましい立体構造は、式 [II] で表される絶対構造を有する光学活性体であるが、そのエナンチオマー、ラセミ体などのエナンチオマー混合物として存在しうる。すなわち、本発明の化合物は次の式 [II] で表され

る化合物の光学活性体、ラセミ体等のエナンチオマー混合物及びジアステレオマー混合物を全て含むものである。



5

本発明の化合物である式 [I] 及び [II] は、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に影響を及ぼさない。しかし、生体内で酵素的に又は化学的に加水分解を受け、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体 10 対して強い拮抗作用を有する化合物である式 [III] 及び [IV] で表される化合物へとそれぞれ変換される。従って、本発明の化合物は、グループ II メタボトロピックグルタミン酸受容体に作用する薬物としての機能を發揮する。



15

[式中、Xは水素原子又はフッ素原子を示す。Yは、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^{3'}R^{4'})$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示す（式中、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフル

オロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示す。R⁵は、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルケニル基、

フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、

- 5 複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。)。]で表される2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物である。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、式[1]又は[2]で示される本発明の化合物、その医薬上許容される塩又はその水和物に関する。本発明の化合物は、公知の有機合成の手法を用いて合成することができる。例えば、以下に示す方法により製造することができる。

まず、本発明の化合物[I]を合成するために必要な合成中間体でもある化合物(9)、(16)、(24)、(27)、(30)及び(33)は、下記のように製造することができる。(以下の反応式中、X、Y、Z、n、R¹、R²、

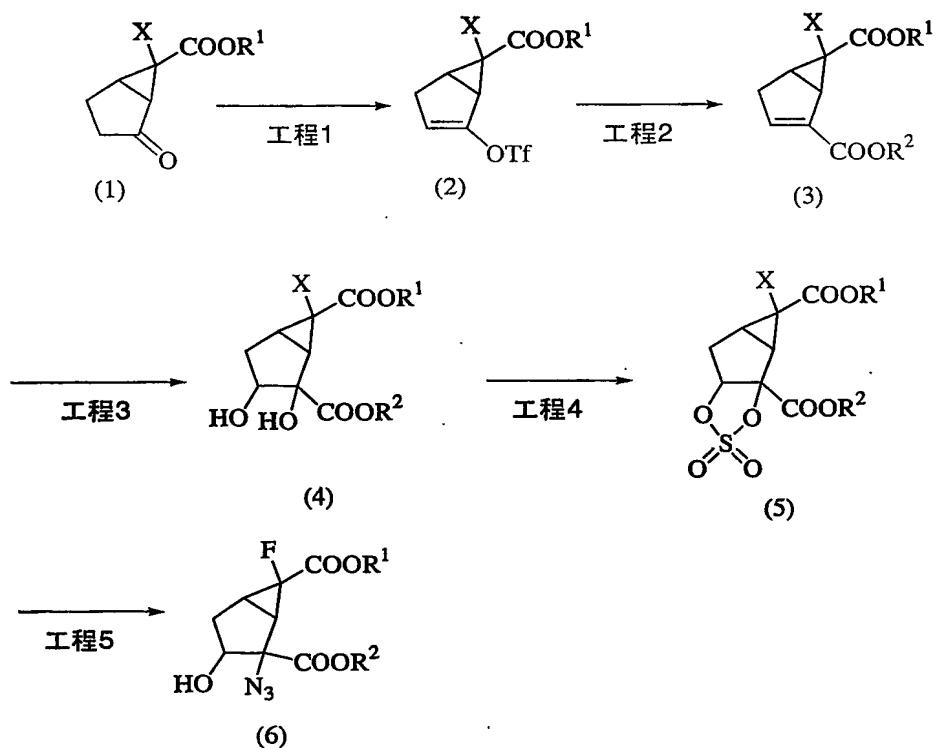
R³、R⁴及びR⁵は前記と同義である。R⁶は、メシリル基、フェニルスルホニル基、トシリル基、トリフルオロメチルスルホニル基などのアリール及びアルキルスルホニル基、ベンゾイル基、4-ニトロベンゾイル基を示す。R⁷は、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基、

25 ベンジルオキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、ベンゾイル基、p-フェニルベンゾイル基、(ピリジン-2-イル)カルボニル基などのアシリル基、アリール基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、ジ(p-メトキシフェニル)メチル基などのアルキル基、5,5-ジメチル-3-オキソ-

1-シクロヘキセニル基などのアルケニル基、ペンゼンスルフェニル基、2,

4-ジニトロスルフェニル基などのスルフェニル基、ベンジルスルフォニル基、ジフェニルfosフィニル基やジアルキルfosフォリル基等のアミノ基の保護基を示す。A¹は、式R³又は式CH_nR³R⁴を示す。A²は、式R⁵又は式CH_nR³R⁴を示す。Qは、式SR³、S(O)_nR⁵、式SCHR³R⁴、

5 又は式S(O)_nCHR³R⁴を示す。)。



工程 1：化合物（1）を不活性溶媒中、塩基の存在下、例えば、無水トリフルオロメタンスルホン酸、N-フェニルービス（トリフルオロメタンスルホニアミド）などのトリフルオロメタンスルホニル化剤と反応することにより、化合物（2）へと導くことができる。ここで、不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリ

ジン等のアミン類、水素化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類、リチウムジイソプロピルアミド、カリウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムヘキサメチルジシラザン等の金属アミド類、ナリトウム メトキシド、カリウム *t*-ブトキシド等の金属アルコラート類を用いることができる。好ましくは、テトラヒドロフラン中、リチウムヘキサメチルジシラザン存在下、-78℃から室温にてN-フェニルーピス（トリフルオロメタンスルホニミド）と2時間から4時間反応させることにより、化合物（2）へと導くことができる。

工程2：化合物（2）を不活性溶媒中、遷移金属触媒存在下、例えば、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下、一酸化炭素及びR²OHと反応することによって化合物（3）へと導くことができる（*Tetrahedron Letters* 26, 1109 (1985) 参照）。ここで遷移金属触媒とは、例えば0価のパラジウム試薬であり、例えば酢酸パラジウム(I)などの2価のパラジウムとトリフェニルホスフィン、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1-ビナフチル(BINAP)などの配位子を用いて反応系内で調製することができる。また、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム試薬を直接用いることもできる。不活性溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。好ましくは、化合物（2）をN, N-ジメチルホルムアミド中、ジイソプロピルエチルアミン、酢酸パラジウム(II)およびトリフェニルホスフィン存在下、一酸化炭素およびR²OHと室温にて、2時間から7時間反応させることによって化合物（3）へと導くことができる。

工程3：化合物（3）を不活性溶媒中、例えば四酸化オスミウムなどを用いた一般的なジオール化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)やAD-mixを試薬とするSharplessの不斉シスージヒドロキシ

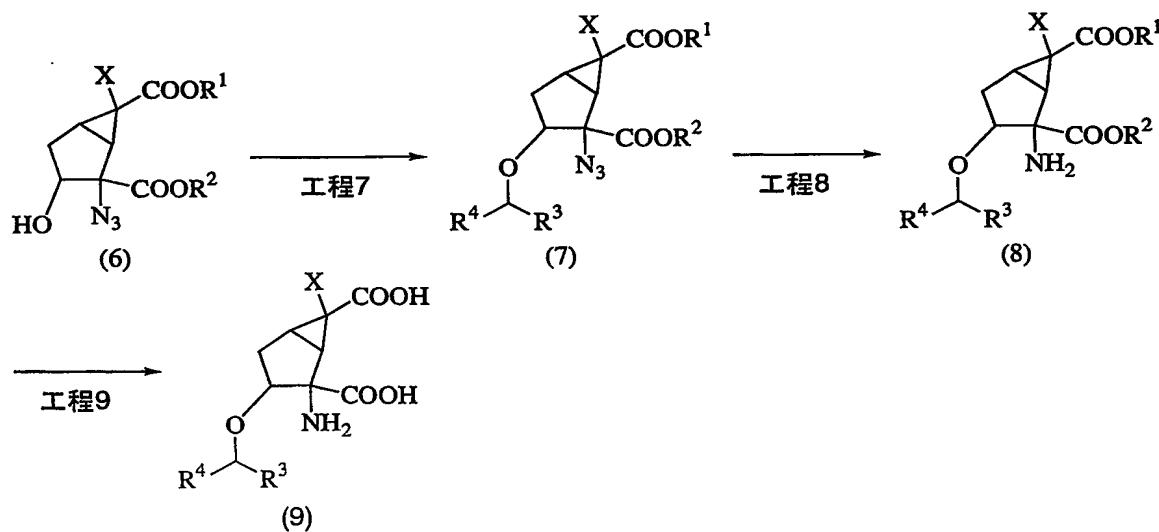
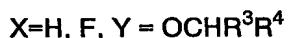
ル化反応 (Sharpless AD) (Tetrahedron Asymmetry 4, 133 (1993)、J. Org. Chem. 57, 2768 (1992)、J. Org. Chem. 61, 2582 (1996) 参照)などを用いてジオールへと酸化し、化合物 (4) へ導くことができる。ここで、不活性溶媒とは、例えば t-ブチルアルコールなどのアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン、
5 ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等を使用することができる。好ましくは、化合物 (3) をアセトニトリル及び水の混合溶媒中、四酸化
10 オスミウムを用いて、室温にて 30 分間から 3 時間、ジオールへと酸化し、化合物 (4) へ導くことができる。

工程 4：化合物 (4) を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、
15 トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基類、又は炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基類の存在下あるいは非存在下、塩化チオニルと反応後、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、過酸化水素、オキソン、三塩化ルテニウム-メタ過ヨウ素酸ナトリウム等の一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) にて酸化し、化合物 (5) に導くことができる。好ましくは、化合物 (4) をジクロロメタン中、トリエチルアミン存在
20 下、冰冷下、塩化チオニルと 30 分間から 2 時間反応後、四塩化炭素、アセトニトリル及び水の混合溶媒中、0 °C から室温にて 30 分間から 2 時間酸化し、化合物 (5) に導くことができる。

工程 5：化合物 (5) を例えば、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒、アセトン等のケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混

合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応した後、加水分解することによって化合物(6)に導くことができる(J. Am. Chem. Soc. 110, 7538 (1988) 参照)。好ましくは、化合物(5)をN,N-ジメチルホルムアミド及び水の混合溶媒中、アジ化ナトリウムと室温から50℃にて1時間から20時間
5 反応した後、ジエチルエーテル、水の混合溶媒中20%硫酸を用いて、室温にて1日間から2日間、加水分解させることによって、化合物(6)に導くことができる。

得られた化合物(6)は、式[III]中、Yが式OCHR³R⁴の場合は、下記工程7、8及び9によって、本発明の化合物の合成中間体である化合物(9)
10 に導くことができる。



工程7: R¹及びR²が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えれば、
15 ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエтанなどのエーテル系溶媒、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、又は塩化水素等のブレンステッド酸触媒、三フッ化ホウ素・

ジエチルエーテル錯体、塩化亜鉛、塩化スズ、又はトリメチルシリルートリフルオロメタンスルホネート等のルイス酸触媒の存在下、 L^1 が、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基である式 $R^3R^4CHL^1$ で表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くことができる (J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 2247 (1985)、Synthesis, 568 (1987) 参照)。ここで、 L^1 は脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。

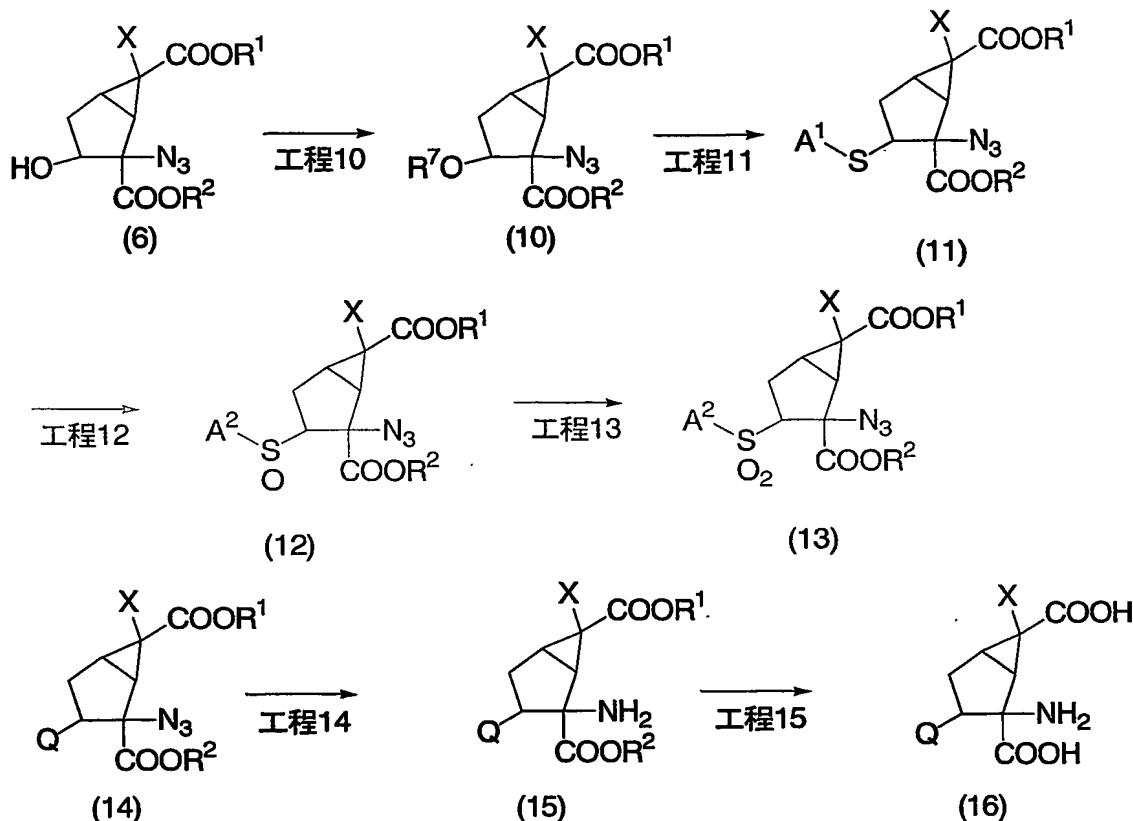
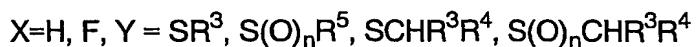
さらに、 R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えれば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム-t-ブトキシド等の塩基の存在下、 L^2 が、2, 2, 2-トリクロロアセトイミドイロキシ基以外の式 $R^3R^4CHL^2$ で表される化合物と反応することにより、化合物(7)に導くこともできる。ここで、 L^2 は脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。好ましくは、化合物(6)の水酸基を、クロロホルム及びシクロヘキサンの混合溶媒中、トリフルオロメタンスルホン酸の存在下、式 $R^3R^4CHL^1$ で表される化合物と室温にて1時間から3時間反応させることにより、化合物(7)に導くことができる。

工程8：化合物(7)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなど

のエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照) 、エタノール、メタノール等の
5 アルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応
10 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって 化合物 (8) に導くことができる。好ましくは、化合物 (7) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて2時間から12時間反応させることにより、化合物
15 (8) に導くことができる。

工程9：R¹及びR²が水素原子以外である化合物 (8) の式COOR¹及び
15 式COOR²で示される部分を一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換し、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (9) へと導くことができる。好ましくは、化合物 (8) を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温から50℃にて1日間から7日間、加水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (9) へと導くことができる。
20

化合物 (6) は、式 [III] 中、Yが式SR³、式S(O)_nR⁵、式SCHR³R⁴、式S(O)_nCHR³R⁴である場合は、下記に示す工程10、11、1
25 2、13、14及び15によって、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。



工程 10 : R^1 及び R^2 が水素原子以外である化合物(6)の水酸基を例えれば、
 ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジク
 5 ロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロ
 フラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、
 N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、
 ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、
 水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、
 10 水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、
 リチウムジイソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエ
 チルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチ
 ルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリ
 ウム t-ブトキシド等の塩基の存在下、無水トリフルオロメタンスルホン酸、

N-フェニルービス(トリフルオロメタンスルホンイミド)などのトリフルオロメタンスルホニル化剤、または塩化メタンスルホン酸、塩化ベンゼンスルホン酸、塩化トルエンスルホン酸などのアルキル及びアリールスルホニル化剤と反応することにより、化合物(10)へと導くことができる。好ましくは、化合物(6)の水酸基を、ジクロロメタン中、ピリジンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と-78℃から氷冷下、30分間から3時間反応させることにより、化合物(10)に導くことができる。

工程11：化合物(10)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエтанなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド又はN,N-ジメチルホルムアミド又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロトキシド等の金属アルコラート類、ナトリウム、カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムと式A¹SHで表されるメルカプタン類及びチオフェノール類から調製される式A¹SNa、式A¹SKなどで表される化合物と反応することによって化合物(11)へと導くことができる。好ましくは、化合物(10)を、ジメチルスルホキシド中、ナトリウムと式A¹SHで表される化合物より調製される、式A¹SHNaで表される化合物と室温にて、10分間から1時間反応させることにより、化合物(11)に導くことができる。

工程12：A¹が水素原子ではない化合物(11)は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、酢酸、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば過ヨウ素酸ナトリウムや過酢酸などを用いた一般的なスルフィドのスルフォキシドへの酸化反応(M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照)を用いて化合物(12)へと導くことができる。

工程13：化合物(12)又はA¹が水素原子ではない化合物(11)は、

例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、
5 水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、例えば3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などを用いた一般的なスルフィド又はスルフォキシドのスルフォンへの酸化反応 (M. Hudlicky, "Oxidations in Organic Chemistry" 参照) を用いて化合物 (13) へと導くことができる。又は、A¹が水素原子ではない化合物 (11) から、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、
10 テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、3-クロロ過安息香酸や過酸化水素などの一般的な酸化剤 (M. Hudlicky, "Oxidations
15 in Organic Chemistry" 参照) を用いて、酸化剤の等量数、反応時間、反応温度や溶媒などの反応条件を制御することで、化合物 (12) と化合物 (13) の混合物を得ることも可能である。好ましくは、化合物 (11) をジクロロメタン中、3-クロロ過安息香酸と-78℃から室温にて、1時間から24時間反応させることにより、化合物 (12) 及び化合物 (13) に導くことができる。
20

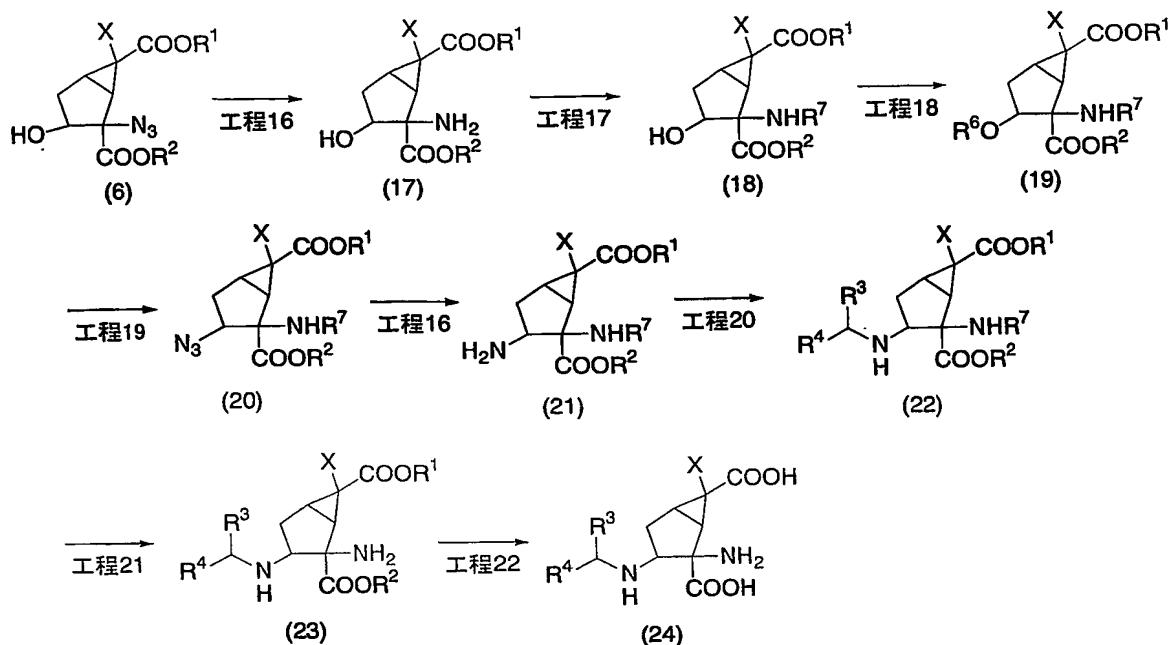
工程 14：化合物 (14) は例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger)
25 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照) 、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボ

ン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジド基の還元反応 (A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照) によって化合物 (15) に導くことができる。好ましくは、化合物 (14) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて1時間から2時間反応させることにより、化合物 (15) に導くことができる。

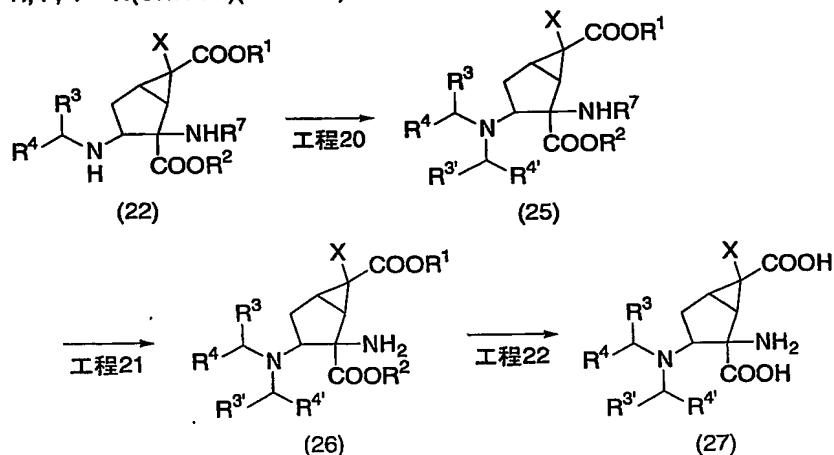
工程 15 : R¹及びR²の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (15) の式 COOR¹及び式 COOR²で示される部分を工程 9 と同様の手法にて加水分解することで、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (16) に導くことができる。好ましくは、化合物 (15) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温から40℃にて5日から7日間、加水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (16) へと導くことができる。あるいは、好ましくは、化合物 (15) を、60%硫酸を用い、100℃から150℃にて1日間から5日間、加水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (16) へと導くことができる。

式 [III] 中、Yが式 NHCHR³R⁴又は式 N (CHR³R⁴) (CHR^{3'}R^{4'}) の場合は、合成中間体 (6) より、下記に示す工程 16、17、18、19、20、21及び22によって、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (24) 及び (27) に導くことができる。

X=H, F, Y = NHCHR³R⁴



X = H, F, Y = N(CHR³R⁴)(CHR³R⁴)



工程 16：化合物（6）及び（20）は、工程 14 と同様の手法にてアジド基を還元することによって、それぞれ化合物（17）及び（21）に導くことができる。好ましくは、化合物（6）及び化合物（20）を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて 1 時間から 12 時間反応させることにより、それぞれ化合物（17）及び化合物（21）に導くことができる。

工程 17：化合物（17）のアミノ基を、一般的なアミノ基の保護反応によ

つて (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) 化合物 (18) に導くことができる。好ましくは、化合物 (17) を、テトラヒドロフラン中、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の存在下、ジ-*t*-ブチルジカルボネートと、室温にて 2 時間から 6 時間反応させることにより、化合物 (18) に導くことができる。
5

工程 18 : R¹ 及び R² が水素原子以外である化合物 (18) の水酸基を、工程 10 と同様の手法にてアルキル及びアリールスルホニル化することによって、化合物 (19) に導くことができる。好ましくは、化合物 (18) の水酸基を、ジクロロメタン中、ピリジンの存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物と -78 °C から氷冷下、3.0 分間から 2 時間反応することにより、化合物 (19) に導くことができる。
10

工程 19 : 化合物 (19) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることによって化合物 (20) に導くことができる。好ましくは、化合物 (19) を、N, N-ジメチルホルムアミド中、アジ化ナトリウムと室温から 35 度にて 1 日間
15

20 から 2 日間反応することにより、化合物 (20) に導くことができる。

工程 20 : 化合物 (21) 及び (22) の式 -NH₂ 及び式 -R³R⁴C_nH_mNH で示されるアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド、リチウムジイ
25

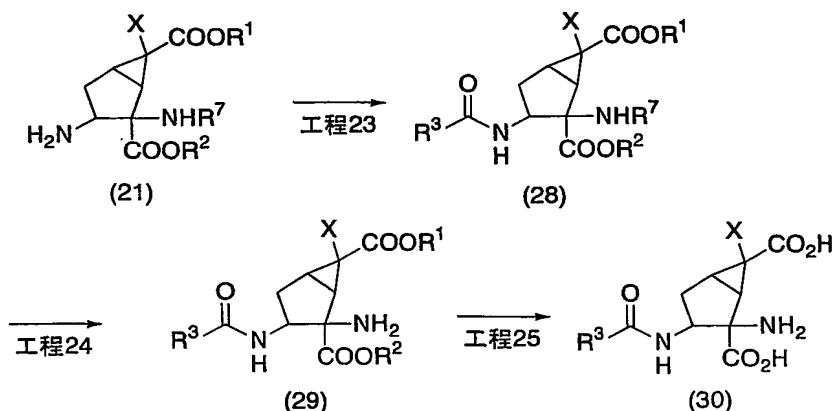
ソプロピルアミド、ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、
ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム-t-ブトキシド等の塩基の存在下または非存在下、式R³R⁴CHL²又は式R^{3'}R^{4'}CHL²で表される化合物と反応させることにより、それぞれ化合物(22)及び(25)に導くことができる。ここでL²は脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシリスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネート等である。さらに、化合物(21)及び(22)は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、エタノール、メタノール、水又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム又はシアノトリヒドロボウ素ナトリウムなどの還元剤の存在下、式R³COR⁴又は式R^{3'}COR^{4'}で表される化合物と反応させるBorch反応(A. F. Abdel-Magid et al., Tetrahedron Lett., 31, 5595 (1990)参照)にて、還元的なアミノ化によりそれぞれ化合物(22)および(25)へと導くこともできる。好ましくは、化合物(21)を、クロロホルム中、ピリジン存在下、式R³R⁴CHBrで表される化合物と室温にて1日間から4日間反応することにより、化合物(22)に導くことができる。一方、化合物(22)を、好ましくは、N,N-ジジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム存在下、式R^{3'}R^{4'}CHIで表される化合物と室温にて1日間から4日間反応することにより、化合物(25)に導くことができる。

工程21：化合物(22)及び化合物(25)のアミノ基の保護基R⁷を一般的な脱保護反応(T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照)にて脱保護しアミノ基へと変換し、それぞれ化合物(23)及び(26)に導くことができる。好ましくは、化合物(22)及び化合物(25)を、4規定塩化水素/酢酸エチルを用い、冰冷下から室温に

て12時間から36時間、脱保護させることにより、化合物(23)及び化合物(26)へと導くことができる。

工程22：R¹及びR²の少なくとも一方が水素原子以外の化合物(23)及び(26)の式COOR¹及びCOOR²で示される部分を工程9と同様の手法にて加水分解することで、本発明の化合物の合成中間体である化合物(24)及び(27)に導くことができる。好ましくは、化合物(23)及び化合物(26)を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて1日間から7日間、加水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物(24)及び化合物(27)へとそれぞれ導くことができる。

式[III]中、Yが式-NHCOR³の場合は、化合物(21)より、下記に示す工程23、24及び25によって、本発明の化合物の合成中間体である化合物(30)に導くことができる。

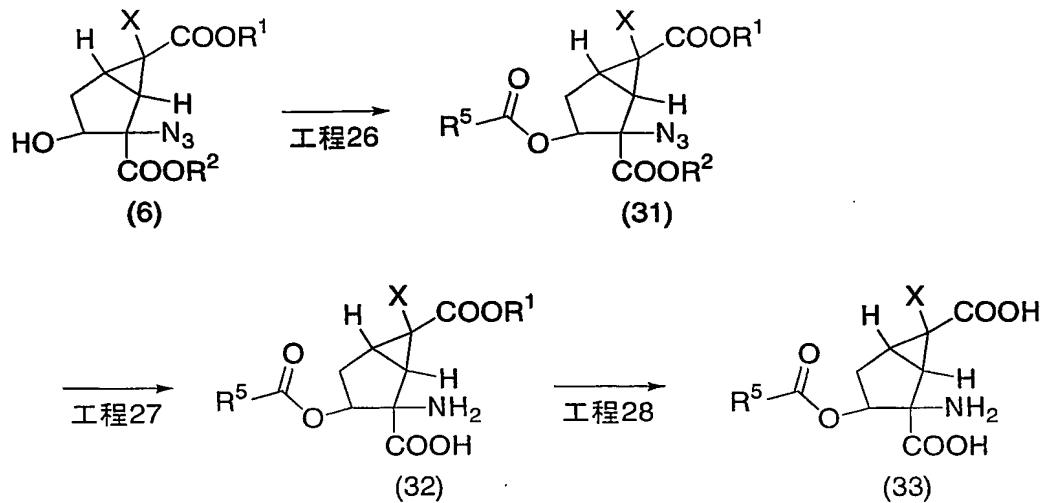


工程23：化合物(21)の3位のアミノ基を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,

6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 L^1COR^3 又は式 $R^3COOCOR^3$ で表わされる化合物と反応させると化合物 (28) に導くことができる。

ここで、 L^1 は脱離基であり、 例えば、 ハロゲン原子、 エトキシカルボニルオキシ基、 フエノキシカルボニルオキシ基などである。 または、 R^3 が水素原子の場合は、 一般的なホルミル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) によって、 化合物 (28) に導くことができる。 好ましくは、 化合物 (21) を、 クロロホルム中、 ピリジン存在下、 式 R^3COC1 で表される化合物と室温にて 1 時間から 4 時間反応することにより、 化合物 (28) に導くことができる。 工程 24： 化合物 (28) は、 工程 21 と同様の手法による式- NHR^7 の脱保護反応にて、 化合物 (29) に導くことができる。 好ましくは、 化合物 (28) を、 4 規定塩化水素／酢酸エチルを用い、 冰冷下 30 分間から 2 時間、 脱保護させることにより、 化合物 (29) へと導くことができる。

工程 25： R^1 及び R^2 の少なくとも一方が水素原子以外の化合物 (29) は、 工程 9 と同様の手法によって式- $COOR^1$ 及び式- $COOR^2$ の加水分解反応にて、 本発明の化合物の中間体である化合物 (30) に導くことができる。 好ましくは、 化合物 (29) を、 テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、 水酸化リチウムを用い、 室温にて 1 時間から 7 時間、 加水分解させることにより、 本発明の化合物の合成中間体である化合物 (30) へと導くことができる。 式 [III] 中、 Y が式- $OCOR^5$ の場合は、 R^2 がベンジル基である合成中間体 (6) より、 下記の工程 26、 27 及び 28 によって、 本発明の化合物の合成中間体である (33) に導くことができる。



工程 26 : R^1 が水素原子ではなく、 R^2 がベンジル基である化合物 (6) の水酸基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジ

5 クロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中または無用媒で、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-*t*-ブチルピリジン等の有機塩基類存在下または非存在下にて、式 L^1COR^5 又は式 $R^5COOCOR^5$ で表わされる化合物と反応させると化合物 (31) に導くことができる。ここで、 L^1 は脱離基であり、例えば、ハロゲン原子、エトキシカルボニルオキシ基、フェノキシカルボニルオキシ基などである。好ましくは、

10 化合物 (6) を、ピリジン中、式 R^5COCl で表される化合物と室温にて 1
2 時間から 36 時間反応することにより、化合物 (31) に導くことができる。

工程 27 : 化合物 (31) は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタ

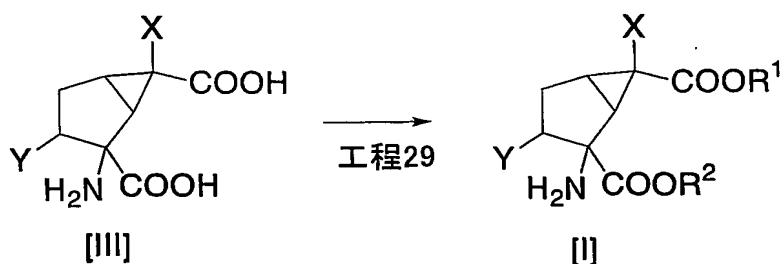
20 ンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合

溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリプロピルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー (Staudinger) 反応 (Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照) によって得られるアミノ体を、さらに、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって還元的にベンジル基を脱保護し化合物 (32) へ導くことができる。また、化合物 (31) は、例えば、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム／カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加反応によって化合物 (32) へ直接導くこともできる。好ましくは、化合物 (31) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて30分間から2時間反応させることにより、アミン体に導くことができる。その後、アミン体をエタノール中、5%パラジウム炭素存在下、水素雰囲気下、室温にて30分間から2時間反応させることにより、化合物 (32) へ導くことができる。

工程28：R¹が水素原子以外の化合物 (32) は、工程9と同様の手法によって、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (33) に導くことができる。好ましくは、化合物 (32) を、テトラヒドロフラン及び水の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、室温にて30分間から2時間、加水分解させることにより、本発明の化合物の合成中間体である化合物 (33) へと導くことができる。

本発明の化合物 [I] は、得られた合成中間体 [III] の2つのカルボン酸部のモノエステル化、又は、ジエステル化によって製造することができる。

化合物 [III] のカルボン酸部を下記に示す工程29によって、ジエステル化又はモノエステル化によって、本発明の化合物である化合物 [I] へ導くことができる。



工程 29：化合物 [III] のカルボン酸部を、一般的なエステル化反応 (T.

W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参

5 照) にて、本発明の化合物である化合物 [I] へ導くことができる。好ましく
は、化合物 [III] のカルボン酸部を、テトラヒドロフラン中、室温にて水酸
化リチウムを用いリチウム塩とした後、N, N-ジメチルホルムアミド中、室
温から 90 °C にて式 R¹B^r 及び式 R²B^r で示される化合物と 4 時間から 1
2 時間反応させることにより、本発明の化合物 [I] へと導くことができる。

10 また、化合物 [III] の 6 位炭素上のカルボン酸部を、ベンゼン、トルエン、
ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素
などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジ
メトキシエタンなどのエーテル系溶媒、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメ
チルホルムアミド、又はこれらの混合溶媒中、若しくは無溶媒で、硫酸、リン
15 酸、塩酸などの鉱酸、酢酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化
チオニル、塩化ホスホリルなどの酸塩化物の存在下又は非存在下、式 R^1OH
で示されるアルコールと短時間または反応温度を制御し反応させることによ
って、選択的に R^2 が水素原子である本発明の化合物である化合物 [I] に導
くことができる。好ましくは、化合物 [III] の 6 位炭素上のカルボン酸部を、
20 式 R^1OH で示されるアルコールと塩化チオニルの存在下、氷冷下から 80°C
にて 1 時間から 3 日間反応させることにより、 R^2 が水素原子である本発明の
化合物 [I] へと導くことができる。

また、トリエチルボランや銅 (II) 錯体などを用いた α アミノ酸の保護法によって、2 位の炭素上の α アミノ酸部を保護した後 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 (1991); Synthesis, 119 (1990);

Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照)、6位炭素上のカルボン酸を一般的なエステル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてエステル化し、さらに α アミノ酸部の脱保護反応 (International Journal of Peptide & Protein Research, 37, 210 5 (1991); Synthesis, 119 (1990); Helv. Chem. Acta, 44, 159 (1961) 参照) にて、選択的にR²が水素原子である化合物 [I] に導くことも可能である。

また、選択的にR²が水素原子である化合物 [I] へと導いた後、2位の炭素上のアミノ基をアリルオキシカルボニル基やtert-ブトキシカルボニル基などの一般的なアミノ基の保護基 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) で保護し、または、保護することなく、2位の炭素上のカルボン酸部を一般的なエステル化反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてエステル化し、さらにアミノ基を保護した場合には、アミノ基の脱保護反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にて、R¹、R²共に水素原子以外である本発明の化合物 [I] へ導くことができる。好ましくは、2位の炭素上のアミノ基をクロロギ酸アリルと飽和炭酸水素ナトリウム存在下、室温で8時間反応することによりアリルオキシカルボニル基で保護し、炭酸カリウム存在下、R²X' (X' はハロゲン原子であり、X' は、好ましくは臭素原子又はヨウ素原子である。) と1時間から24時間反応させ、さらに1, 3-ジメチルバルビツール酸存在下、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムで、室温から80°Cで1時間から24時間反応させアミノ基の脱保護反応を行うことにより、R¹、R²共に水素原子以外である本発明の化合物 [I] へ導くことができる。

また、R¹及びR²が水素原子以外の化合物 [I] の式COOR¹で示される部分を、短時間又は低温で、一般的な加水分解反応 (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照) にてカルボン酸へと変換することによって、選択的にR¹が水素原子である本発明の化合物である化合物 [I] に導くことができる。好ましくは、R¹及びR²が水素原子以外の化合物 [I] の式COOR¹で表される部分を、テトラヒドロフラン及び水

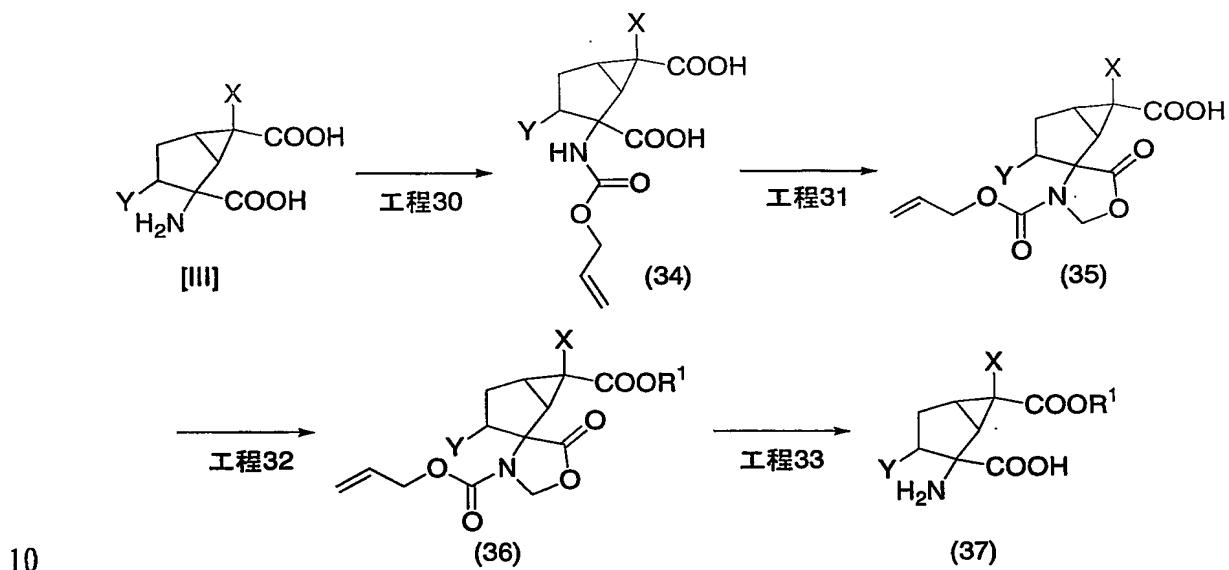
の混合溶媒中、水酸化リチウムを用い、0℃から室温にて30分間から3時間、加水分解することにより、R¹が水素原子である本発明の化合物〔I〕へと導くことができる。

さらに、R¹及びR²の少なくとも一方がアジドC₁₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕は、対応するハロゲン化C₁₋₁₀アルキルである化合物〔I〕を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、酢酸エチル、アセトニトリル、アセトン、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、アジ化ナトリウムと反応させることにより導くこともできる。好ましくは、R¹及びR²の少なくとも一方がハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕をN, N-ジメチルホルムアミド及び水の混合溶媒中、アジ化ナトリウムと室温から60℃にて6時間から18時間反応することによって、R¹及びR²の少なくとも一方がアジドC₁₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕に導くことができる。

さらに、R¹及びR²の少なくとも一方がアミノC₂₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕は、対応するアジドC₁₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕のアジド部分を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、アセトニトリル、アセトン、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、亜リン酸トリエチル、トリメチルホスフィン、トリブチルホスフィン、トリフェニルホスフィン等によるスタウジンガー(Staudinger)反応(Bull. Chem. Soc. Fr., 815 (1985) 参照)、エタノール、メタノール等のアルコール類、酢酸エチルなどのエステル類、N, N-ジメチルホルムアミド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中におけるパラジウム/カーボン、パラジウムブラックなどの金属触媒存在下での水素添加、リチウムアミノボロヒドリド等によるヒドリド還元等に代表される一般的なアジドの還元反応(A. F. Abdel-Magid, "Reductions in Organic Synthesis" 参照)によって、還元することによつ

ても導くことができる。好ましくは、R¹及びR²の少なくとも一方がアジドC₁₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕を、テトラヒドロフラン、水混合溶媒中、トリメチルホスフィンを用いたスタウジンガー反応を用いて、室温にて6時間から18時間反応させることにより、R¹及びR²の少なくとも一方がアミノC₁₋₁₀アルキル基である化合物〔I〕に導くことができる。

さらにまた、得られた化合物〔III〕は、下記に示す工程30、31、32及び33によって、R¹が水素原子以外で、R²が水素原子である本発明の化合物〔I〕へ導くこともできる。



10

工程30：化合物〔III〕のアミノ基を、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、モルホリン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン、2, 6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、あるいは、

炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩類存在下または非存在下にて、クロロギ酸アリルと反応させることにより、化合物（34）へ導くことができる。好ましくは、化合物〔III〕を、1, 4-ジオキサン中、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液存在下、クロロギ酸アリルと室温にて6時間から18時間反応させることにより、化合物（34）に導くことができる。

工程31：化合物（34）は、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、パラホルムアルデヒドのようなアルデヒド存在下、p-トルエンスルホン酸、シュウ酸などの適した触媒を用いて、Dean-Stark水分分離機のような脱水装置を使用しましたは使用せずに反応を行うと化合物（35）へと導くことができる。好ましくは、化合物（34）を、ベンゼン中、パラトルエンスルホン酸存在下、パラホルムアルデヒドとDean-Stark水分分離機を付け1時間から5時間加熱還流することにより、化合物（35）に導くことができる。

工程32：化合物（35）は、一般的なエステル化反応（T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" 参照）にて、化合物（36）へ導くことができる。また、式 $L^2CHR^cOC(O)ZR^d$ （式中L²は、脱離基であり、例えばハロゲン原子、トシリスルホネート、トリフルオロメタンスルホネート、トリルスルホネートである。）と化合物（35）のエステル部を例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサン、シクロヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類、リチウムビス（トリメチルシリル）アミド、リチウムジイソプロピルアミド、

ナトリウムアミド等の金属アミド類、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソブロピルエチルアミン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、2,6-ジ-t-ブチルピリジン等の有機塩基類、カリウム t-ブトキシド等の塩基の存在下、よう化ナトリウムなどの適した活性化剤の存在下又は非存在下反応させることにより化合物(36)へ導くこともできる。好ましくは、化合物(35)を、N,N-ジメチルホルムアミド中、よう化ナトリウムの存在下、R¹C1と室温から75℃にて2時間から24時間反応することにより、化合物(36)に導くことができる。

工程33：化合物(36)は、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0)等の0価のパラジウム触媒と1,3-ジメチルバルビツール酸等の金属触媒の再生試薬の存在下、例えば、ベンゼン、トルエン、ヘキサンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素などのハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル系溶媒又はこれらの混合溶媒等の不活性溶媒中、αアミノ酸部の脱保護を行うことによって、本発明の化合物である化合物(37)へ導くことができる。好ましくは、化合物(36)を、クロロホルム中、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム及び1,3-ジメチルバルビツール酸の存在下、室温から50℃にて30分間から3時間脱保護を行うことにより、本発明の化合物(37)に導くことができる。

本発明の化合物は1種又は2種以上の医薬的に許容される担体、賦形剤及び希釈剤のいずれかひとつ以上と組み合わされて医薬的製剤又は医薬的組成物とされうる。前記担体、賦形剤及び希釈剤としては、例えば、水、乳糖、デキストロース、フラクトース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、でんぶん、ガム、ゼラチン、アルギネット、ケイ酸カルシウム、リン酸カルシウム、セルロース、水シロップ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルキルパラヒドロキシベンゾエート、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グリセリン、ゴマ油、オリーブ油、大豆油などの各種油が挙げられる。

本発明の化合物は、これらの担体、賦形剤又は希釈剤、そして、必要に応じ

て一般に使用される增量剤、結合剤、崩壊剤、pH調整剤、溶解剤などの添加剤が混合された上で、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、軟膏剤、注射剤、皮膚貼付剤などの経口又は非経口用医薬、特にグループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬と
5 して調製される。

本発明の化合物は成人患者に対して0.01～500mgを1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することが可能であるが、使用の容易性及び薬効の点からみて経口投与することが好ましい。なお、この投与量は治療対象となる疾病の種類、患者の年齢、体重、症状などにより適宜増減することが可
10 能である。

実施例

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

15 (参考例1)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,
6-ジカルボン酸の合成

(1) -63～-54℃に保ちながらヘキサメチルジシラザン137mLのテ
20 トライドロフラン700mL溶液に、2.66M n-ブチルリチウムヘキサン
溶液245mLを滴下し、1時間攪拌した。この溶液に(1R, 5R, 6R)
-6-フルオロ-2-オキソビシクロ[3.1.0]ヘキサン-6-カルボ
ン酸エチルエステル101gのトライドロフラン340mL溶液を-6
3℃～-52℃に保ちながら滴下した。1時間後、N-フェニルービス(トリ
25 フルオロメタンスルホンイミド)213gのトライドロフラン700mL溶
液を、-63～-45℃で加えた。反応溶液を室温まで自然昇温させ、さらに
2.5時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルにて希釈し、飽和炭酸水素ナ
トリウム水溶液で3回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて
乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラ

5 フィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-
 サン-酢酸エチル=30:1~20:1~5:1）にて精製した。得られた（1
 R, 5R, 6R）-6-フルオロ-2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ
 -ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-6-カルボン酸エチルエステル
 175gをN,N-ジメチルホルムアミド875mL、及びエタノール875
 mLに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン95.1mL、トリフェニルホス
 フィン8.65g、及び酢酸パラジウム3.70gを加えた後、一酸化炭素雰
 囲気下、室温にて5.5時間攪拌した。反応溶液に1N塩酸を添加し、ジエチ
 ルエーテルにて6回抽出した。有機層を合わせて飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 10 液で4回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾
 燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリ
 カゲル：ワコウゲルC 200（和光純薬製）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチ
 ル=30:1~20:1~10:1）にて精製し、（1R, 5R, 6R）-6
 -フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-ジカルボン
 15 酸 ジエチルエステル92.6gを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) : 1.31(t, J=7.03 Hz, 3H), 1.33(t, J=7.03 Hz, 3H), 2.37-2.51(m, 1H), 2.65-2.81(m, 1H), 2.88-3.04(m, 1H), 3.10(d, J=7.47, 2.64 Hz, 1H), 4.12-4.40(m, 4H), 6.77-6.79(m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 265 (M+Na)⁺

20 [α]_D²¹ = +158.0° (CHCl₃, c=1.5)

(2) アセトニトリル1.76L、及び水680mLに溶解した（1R, 5R,
 6R）-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-エン-2, 6-
 ジカルボン酸 ジエチルエステル92.4gに50%N-メチルモルホリン
 N-オキシド水溶液160mL及び5%酸化オスミウム(VIII)水溶液121
 25 mLを加え、室温にて1時間攪拌した。氷冷下、反応溶液に亜硫酸ナトリウム
 を加え、室温にて30分間攪拌した後、セライト濾過を行った。濾液に飽和食
 塩水を加え、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて
 洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃
 縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200、

展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1～1:1)にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.5. 6 gを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.31 (t, $J=7.25$ Hz, 6H), 2.03-2.34 (m, 3H), 2.40-2.55 (m, 1H), 2.70 (d, $J=9.23$ Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.18-4.47 (m, 5H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 275 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{27} = -69.1^\circ$ (CHCl_3 , c=1.4)

10 (3) 氷冷下、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-6-フルオロ-2, 3-ジヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.5. 4 g のジクロロメタン 1. 24 L 溶液にトリエチルアミン 106 mL を加え、塩化チオニル 37. 6 mL を滴下した後、30分間攪拌した。反応溶液を水で2回、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣を四塩化炭素 640 mL、アセトニトリル 640 mL 及び水 760 mL に溶解した。この溶液にメタ過ヨウ素酸ナトリウム 96. 0 g 及び三塩化ルテニウム水和物 655 mg を加え、室温にて1時間攪拌した。セライト濾過を行った後、濾液を分液し、水層をジエチルエーテルにて抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1)にて精製し、(1R, 1aR, 1bS, 4aR, 5aR)-1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3 λ^6 -チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.34 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 2.52-2.94 (m, 4H), 4.23-4.47 (m, 4H), 5.40-5.53 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 361 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{28} = +18.3^\circ$ (CHCl_3 , c=1.0)

(4) N, N-ジメチルホルムアミド 1. 10 L 及び水 110 mL に溶解した (1 R, 1 a R, 1 b S, 4 a R, 5 a R) -1-フルオロ-3, 3-ジオキソテトラヒドロ-2, 4-ジオキサ-3 λ^6 -チアシクロプロパ [a] ペンタレン-1, 1 b-ジカルボン酸 ジエチルエステル 109 g にアジ化ナトリウム 37.7 g を加え、50°C にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去し、残渣をジエチルエーテル 6.48 L 及び水 177 mL に溶解した後、20% (V/V) 硫酸 516 mL を加え、室温にて 34 時間攪拌した。反応液を分液した後、有機層を飽和食塩水にて 2 回洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C200、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル 88.5 g を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.33 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.18-2.61 (m, 5H), 4.21-4.48 (m, 5H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)⁺

[\alpha]_D²² = -48.7° (CHCl₃, c=1.0)

(5) 60% 水素化ナトリウム (油性) 1.36 g をヘキサンで 2 回洗浄後、テトラヒドロフラン 46 mL に懸濁させ、テトラヒドロフラン 68 mL に溶解した 3, 4-ジクロロベンジルアルコール 60.1 g を滴下した。室温にて 30 分間攪拌後、食塩-氷にて冷却下、トリクロロアセトニトリル 34 mL を滴下した。この温度で 30 分間、氷冷下 30 分間、水浴下 30 分間、更に室温にて 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣にペンタン 45 mL 及びメタノール 1.1 mL を加え、室温にて 30 分間激しく攪拌した。無機塩を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、粗の 3, 4-ジクロロベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート 106.8 g を得た。

粗の 3, 4-ジクロロベンジル-2, 2, 2-トリクロロアセトイミデート 2.03 g 及び (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アジド-3-ヒドロキシ-6-フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン

酸 ジエチルエステル 1. 27 g をクロロホルム 5. 4 mL 及びシクロヘキサン 10. 8 mL に溶解した。氷浴にて冷却後、トリフルオロメタンスルホン酸を 187 μL 加えた。30 °C にて 1. 5 時間攪拌後、さらにトリフルオロメタンスルホン酸 93 μL を加え、1 時間攪拌した。無機塩を濾別し、氷冷下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加した。クロロホルムにて 2 回抽出した後、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 15 : 1）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 771 mg を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.26-1.39 (m, 6H), 2.24-2.51 (m, 4H), 3.91-4.05 (m, 1H), 4.18-4.35 (m, 4H), 4.42 (d, J=11.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.9 Hz, 4H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H).

15 MS (ESI) (Pos) m/z; 482 (M+Na)⁺

[α]_D²⁴ = -14.5° (CHCl₃, c=0.94)

(6) テトラヒドロフラン 825 mL 及び水 82.5 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエテル 27.5 g に 1 M トリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液 65.7 mL を加え、室温にて 4 時間攪拌した。ジエチルエーテル 825 mL にて希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 4 : 1 ~ 3 : 2）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエテル 23.1 g を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.24-1.40 (6H, m), 2.02-2.28 (2H, m), 2.

51-2.80 (2H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.18-4.34 (4H, m), 4.43 (1H, d, J =12.5 Hz), 4.53 (1H, d, J=12.5 Hz), 7.10-7.19 (1H, m), 7.36-7.45 (2H, m).

MS (ESI) (Pos) m/z; 456 (M+Na)⁺

5 [α]_D²² = +11.6° (CHCl₃, c=0.50%)

(7) テトラヒドロフラン480mL及び水240mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル22.9gに水酸化リチウム水和物5.53gを加え、室温にて3日間攪拌した。さらに水酸化リチウム水和物443mgを加え、室温にて1日間攪拌した。氷冷下、1N塩酸169mLを滴下し、室温にて14時間攪拌した。析出した固体を濾取し、固体をテトラヒドロフラン200mLおよび水100mLで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸12.3gを得た。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, TMSP); 2.28-2.45 (3H, m), 2.50 (1H, dd, J=7.6, 1.3.4 Hz), 4.05-4.11 (1H, m), 4.52 (1H, d, J=12.1 Hz), 4.60 (1H, d, J=1.2.1 Hz), 7.26-7.58 (3H, m).

MS (ESI) (Nega) m/z; 376 (M-H)⁻

20 [α]_D²⁷ = -10.0° (1N NaOH, c=1.02)

(参考例2)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

25 (1) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン20mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 ジエチルエステル120mgに、-75°Cにてピリジン48μLとジクロロメタン0.4mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物78μLを滴下した後、氷冷下1.5時間攪拌

した。−75℃にて、ピリジン24μLとジクロロメタン0.2mLに溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物39μLを滴下した後、氷冷下25分間攪拌した。エーテル10mLを加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル166mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.35-2.50 (m, 2H), 2.62-2.86 (m, 2H), 4.31 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.27-4.55 (m, 2H), 4.94-5.10 (m, 1H).

MS (FAB) (Pos) m/z; 434 (M+H)⁺

[α]_D²⁶ = −31.2° (CHCl₃, c=0.4)

(2) N, N-ジメチルホルムアミド6.9mLに溶解した（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル701mgに亜硝酸カリウム688mg、18-クラウン-6エーテル428mgを加えた後、窒素雰囲気下、室温にて1.5日攪拌後、更に45℃にて3.5日攪拌した。水を添加後、酢酸エチルにて2回抽出した。有機層を合わせて飽和塩化ナトリウム水溶液にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=5:1）にて精製し、（1R, 2R, 3S, 5R, 6R）-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2, 6-ジエチルエステル388mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.16 (dd, J=2.9Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.17-2.30 (m, 1H), 2.44 (dd, J=3.1 Hz, 8.1 Hz, 1H), 2.61 (dd, J=12.3 Hz, 16.0 Hz, 1H), 2.80-2.99 (m, 1H), 4.29 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.48-4.64 (m,

1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 324 (M+Na)⁺

[α]_D²⁵ = +6.4° (CHCl₃, c=1.0)

(3) 窒素雰囲気下、ジクロロメタン 6. 1 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3

5 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 3.64 mg 及び
ピリジン 0. 21 mL に、 -77°C ~ -69°C にてジクロロメタン 1. 2 mL
に溶解したトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0. 36 mL を滴下した。 -
77°C にて 30 分間攪拌した後、氷冷下 30 分間攪拌した。ジエチルエーテル
10 3.0 mL を加え、固体を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマ
トグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: ヘキサン - 酢酸
エチル = 5 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジ
ド - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3.
1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 4.87 mg を得
15 た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.36 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.47
Hz, 3H), 2.26-2.63 (m, 3H), 2.91-3.10 (m, 1H), 4.25-4.45 (m, 4H), 5.
57 (dd, J=9.01, 2.86 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 456 (M+Na)⁺

20 [α]_D²⁶ = -41.4° (CHCl₃, c=1.1)

(4) 窒素雰囲気下、エタノール 1.8 mL に溶解したナトリウム 3.08 mg に、

室温にて、3, 4 - ジクロロベンジルメルカプタン 2.59 g を加え、5 分間

攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣にジメチルスルホキシド 6.4 mL を加え、

室温にてジメチルスルホキシド 6.4 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5

25 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニル
オキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチル
エステル 3.23 g 加え、10 分間攪拌した。ジエチルエーテル 2.50 mL を
加え、上層と下層を分離した。下層をジエチルエーテルにて 2 回抽出した。有
機層を合わせて、冷却した 1 規定塩酸及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸

ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=10:1～5:1）にて精製し、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-（3, 4-ジクロロベンジルスルファニル）-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル3.35gを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.34 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.20-2.49 (m, 4H) 2.99-3.13 (m, 1H), 3.68 (d, J=13.62 Hz, 1H), 3.84 (d, J=13.62 Hz, 1H), 4.22-4.51 (m, 4H), 7.16 (dd, J=8.13, 1.98 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 498 (M+Na)⁺

[α]_D²⁴ = +129.9° (CHCl₃, c=0.5)

(5) テトラヒドロフラン100mL、及び水10mLに溶解した（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-2-アジド-3-（3, 4-ジクロロベンジルスルファニル）-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル3.35gに1Mトリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液7.7mLを加え、室温にて1時間攪拌した。ジエチルエーテル200mLにて希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えた後、室温で1.5時間攪拌した。分液後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をクロロホルムで希釈し、シリカゲル〔ワコウゲルC 200〕を加えた。減圧下濃縮し、室温で18時間放置した後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲルC 200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=2:1）にて精製し、（1R, 2S, 3R, 5R, 6R）-2-アミノ-3-（3, 4-ジクロロベンジルスルファニル）-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル2.78gを得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.08-2.15 (m, 1H), 2.24-2.40 (m, 3H), 2.86-2.93 (m, 1H), 3.73 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.21-4.37 (m, 4H), 7.15

(dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J=2.2 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 472 (M+Na)⁺

[α]_D²⁶ = +94.4° (CHCl₃, c=0.25)

5 (6) テトラヒドロフラン0.8mL、及び水0.4mLに溶解した(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル41mgに水酸化リチウム水和物12mgを加え、室温にて5,5日間攪拌した。冰浴中、1規定塩酸を用いpH=3に調整した。水30mLを加え、室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂(AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒：水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液)にて精製し、得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸26mgを得た。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, TMSP); 2.17-2.48 (m, 4H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.80 (d, J=14.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J=14.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 392 (M-H)⁻

20 [α]_D³⁰ = +47.5° (1N NaOH, c=0.41)

(参考例3)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸の合成

25 (1) ドライアイス-アセトン浴中、ジクロロメタン1.46mLに溶解した(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3,4-ジクロロベンジルスルファニル)-6-フルオロローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸ジエチルエステル73mgに、3-クロロ過安息香酸32mgを加え、1時間攪拌した。冰浴中、3.5時間攪拌した後、室温にて11

時間攪拌した。ドライアイス-アセトン浴中、更に3-クロロ過安息香酸1.5 mgを加え、1時間攪拌した後、氷浴中、4時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル：ワコウゲルC200、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル=4:1~2:1)にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル6.3mg、及び(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル1.2mgを得た。

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル：

1H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS)； 1.36 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.38 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.33 (dd, J=14.06, 8.35 Hz, 1H), 2.43-2.61 (m, 2H), 2.80-2.97 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 1H), 3.79 (d, J=13.19 Hz, 1H), 4.09 (d, J=13.19 Hz, 1H), 4.25-4.43 (m, 4H), 7.17 (dd, J=8.35, 2.20 Hz, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 514 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{28} = +36.0^\circ$ (CHCl₃, c=0.5)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル：

1H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS)； 1.36 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.39 (t, J=7.03 Hz, 3H), 2.33-2.58 (m, 3H), 2.86-3.05 (m, 1H), 3.53 (dd, J=11.21, 8.13 Hz, 1H), 4.24-4.46 (m, 6H), 7.28 (dd, J=8.35, 2.20 Hz, 1H), 7.44-7.56 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 530 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{29} = +7.9^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.7$)

(2) 参考例2の(5)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル6 1mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル4 1mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.34 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.30-2.43 (m, 3H), 2.78-3.12 (m, 2H), 3.80 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 4.19-4.36 (m, 5H), 7.17 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 488 ($M+\text{Na}$)⁺

$[\alpha]_D^{29} = +59.1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.32$)

(3) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル3 8mgより、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフィニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸1 7mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $D_2\text{O}$, TMSP); 2.16-2.29 (m, 2H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.77-2.88 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 4.05 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 1H).

MS (ESI) (Neg) m/z; 408 ($M-\text{H}$)⁻

$[\alpha]_D^{25} = +79.7^\circ$ (1N NaOH, $c=0.30$)

(参考例4)

(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) 参考例2の(5)と同様にして、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 190mgから(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 169mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.34 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.36 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.28-2.42 (m, 3H), 2.83-3.01 (m, 1H), 3.41-3.53 (m, 1H), 4.23-4.37 (m, 6H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J=1.8 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 482 (M+H)⁺

[α]_D²⁹ = +24.0° (CHCl₃, c=0.86)

(2) (1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 108mgを60%硫酸 (W/V%) 1.08mL中、130°Cにて3日間攪拌した。反応溶液を氷冷し、5規定水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。室温にて1時間攪拌した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H型)、展開溶媒:水、30%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2S, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルスルフォニル)-6-フルオロ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 76mgを得た。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, TMSP); 2.33-2.45 (m, 3H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.98 (dd, J=10.1, 9.48 Hz, 1H), 4.55 (d, J=15.2 Hz, 1H), 4.60 (d, J=15.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H).

MS (ESI) (Neg) m/z; 424 (M-H)⁻

[α]_D²⁸ = -5.1° (1N NaOH, c=0.72)

(参考例5)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロペニジルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) テトラヒドロフラン 7. 0 mL、及び水 0. 7 mL に溶解した (1 R, 5 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アジド - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 2 45 mg に 1 M トリメチルホスフィン / テトラヒドロフラン溶液 0. 89 mL を加え、室温にて 12 時間攪拌した。ジエチルエーテル 1.4 mL にて希釀し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、室温で 1 時間攪拌した。分液後、10 水層をクロロホルムにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ワコウゲル C 200、展開溶媒 : クロロホルム - エタノール = 50 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63 mg 得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.32 (t, J=7.25 Hz, 6H), 2.07-2.23 (m, 2 H), 2.41 (dd, J=8.13, 3.30 Hz, 1H), 2.71-2.91 (m, 1H), 4.10-4.41 (m, 5H).

20 MS (ESI) (Pos) m/z; 276 (M+H)⁺

[α]_D²⁵ = +2.8° (CHCl₃, c=1.5)

(2) テトラヒドロフラン 0. 8 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 S, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.60 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 0. 8 mL、及びジ - t - ブチルジカルボネート 1.52 mg を加えた後、室温にて 4 時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : ワコウゲル C 200、展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル =

2 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.14 mg を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.29 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.30 (t, J=7.03 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.20-2.48 (m, 3H), 2.77-2.98 (m, 2H), 4.07-4.48 (m, 4H), 5.57 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 398 (M+Na)⁺

[α]_D²² = -14.0° (CHCl₃, c=0.9)

(3) 参照例 2 の (1) と同様にして (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - 3 - ヒドロキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.47 g より、(1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.65 g を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.25-1.41 (m, 6H), 1.44 (s, 9H) 2.13-2.26 (m, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 2.97-3.20 (m, 1H), 4.14-4.47 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.99 (d, J=8.35 Hz, 1H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 506 (M-H)⁻

[α]_D²⁸ = +79.8° (CHCl₃, c=0.5)

(4) N, N - ジメチルホルムアミド 1.3 mL に溶解した (1R, 2R, 3S, 5R, 6R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.63 g にアジ化ナトリウム 3.13 mg を加えた後、室温にて 1 時間、35℃にて 20 時間攪拌した。更に、アジ化ナトリウム 1.04 mg を加えた後、35℃にて 18 時間攪拌した。ジエチルエーテル 5.0 mL にて希釈した後、水で 2 回、及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル:ワコウゲル C 200、

展開溶媒：ヘキサン－酢酸エチル＝5：1）にて精製し、（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）－3－アジド－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－6－フルオロ－ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル 7.75 mg を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS) ; 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.21–2.56 (m, 3H), 2.92 (dd, $J=7.69, 2.42$ Hz, 1H), 3.78–3.88 (m, 1H), 4.17–4.41 (m, 4H), 5.01 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 423 ($M+\text{Na}$)

$[\alpha]_D^{26} = +0.79^\circ$ (CHCl_3 , c=1.4)

10 (5) 参照例5の(1)と同様にして（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）－3－アジド－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－6－フルオロ－ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル 7.25 mg より、
 (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)－3－アミノ－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－6－フルオロ－ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル 5.53 mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS) ; 1.30 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.32 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.06–2.27 (m, 2H), 2.40–2.55 (m, 1H), 2.61–2.72 (m, 1H), 3.28–3.47 (m, 1H), 4.17–4.41 (m, 4H), 5.05 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 397 ($M+\text{Na}$)⁺

20 $[\alpha]_D^{27} = -14.2^\circ$ (CHCl_3 , c=1.4)

(6) 氷冷下、クロロホルム 0.88 mL に溶解した（1R, 2R, 3R, 5R, 6R）－3－アミノ－2－t－ブトキシカルボニルアミノ－6－フルオロ－ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－2, 6－ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.75 mg に、ピリジン 4.2 μ L、及び 3, 4-ジクロロベンジルプロミド 1.23 mg を加えた後、室温にて3日間攪拌した。飽和食塩水を加え、クロロホルムにて5回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：ワコウゲル C 200、展開溶媒：クロロホルム－エタノール = 100 : 1 ~ 50 : 1、引き続き、ヘキサン－酢酸エチル = 5 : 1）にて精

製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 9.8 mgを得た。
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.23-1.34 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 2.03-2.26 (m, 2H), 2.43 (dd, J=12.97, 7.25 Hz, 1H), 2.83-2.93 (m, 1H), 3.02-3.15 (m, 1H), 3.71 (d, J=13.19 Hz, 1H), 3.80 (d, J=13.19 Hz, 1H), 4.12-4.39 (m, 4H), 4.82 (s, 1H), 7.11 (dd, J=8.13, 1.98 Hz, 1H), 7.33-7.45 (m, 2H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 531 (M-H)⁻

[α]_D²⁷ = -15.1° (CHCl₃, c=0.5).

(7) 氷冷下、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.8 mgに、4規定塩化水素/酢酸エチル溶液 2.8 mLを加え、6時間攪拌した後、室温にて18時間攪拌した。反応溶液を氷冷し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和した後、分液を行った。水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.1 mgを得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS) ; 1.31 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.34 (t, J=6.2 Hz, 3H), 2.03-2.28 (m, 3H), 2.35-2.51 (m, 1H), 2.94-3.08 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 4.16-4.40 (m, 4H), 7.12 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z, 433 (M+H)⁺

[α]_D²⁴ = -8.4° (CHCl₃, c=0.56)

(8) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオローピシ

クロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 2.8 mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 1.7 mgを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMSP) ; 2.31-2.77 (m, 4H), 3.59-3.74 (m, 1H), 4.06 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 4.15 (m, $J=13.5$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J=7.77$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H).

MS (ESI) (Nega) 375 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{27} = -14.6^\circ$ (1N NaOH, c=0.29)

10 (参考例 6)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) N, N-ジメチルホルムアミド 1.36 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルアミノ)-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.36 mg に炭酸カリウム 7.1 mg 及び、ヨウ化メチル 6.4 μ L を加え、室温にて 3 日間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて 2 回抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200 (和光純薬製)、展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオロロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 ジエチルエステル 1.26 mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS) ; 1.28 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.29 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.11 (s, 3H), 2.16-2.58 (m, 3H), 2.80-3.07 (m, 2H), 3.29 (d, $J=13.62$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=13.62$ Hz, 1H), 4.05-4.43

(m, 4H), 4.86 (s, 1H), 7.08 (dd, J=8.35, 1.76 Hz, 1H), 7.31-7.41 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 547 (M+H)⁺

[α]_D²⁵ = -51.9° (CHCl₃, c=0.5)

5 (2) 参考例5の(7)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-t-ブトキシカルボニルアミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル1.24mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル9.6mgを得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS); 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J=7.0 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.03-2.21 (m, 1H), 2.23-2.60 (m, 3H), 2.68-2.84 (m, 1H), 3.22 (d, J=14.1 Hz, 1H), 3.97 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.18-4.32 (m, 4H), 7.07 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 447 (M+H)⁺

[α]_D²³ = -24.9° (CHCl₃, c=0.84)

(3) 参考例2の(6)と同様にして、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[(3, 4-ジクロロベンジル)-メチルアミノ]-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル9.4mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-[N, N-(3, 4-ジクロロベンジル)メチルアミノ]-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸6.2mgを得た。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, TMSP); 2.31-2.41 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.73-2.82 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 4.01 (d, J=13.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J=13.4 Hz, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 2H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 389 (M-H)⁻

[α]_D²⁴ = -35.2° (1N NaOH, c=0.51)

(参考例7)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸の合成

(1) クロロホルム 0. 17 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 3 - アミノ - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 17 mg に、ピリジン 7. 3 μ L、及び 3, 4 - ジクロロベンゾイル クロリド 1.4 mg を加え、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル: ワコウゲル C 200、展開溶媒: クロロホルム - エタノール = 100 : 1) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 21 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.19 (t, $J=7.03$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J=7.25$ Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 2.21-2.64 (m, 3H), 2.82-2.91 (m, 1H), 4.07-4.37 (m, 4H), 4.58-4.75 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.80-7.85 (m, 1H).

MS (ESI) (Neg) m/z; 545 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{23} = +12.1^\circ$ (CHCl_3 , c=0.9)

(2) 参照例 5 の (7) と同様に、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - t - プトキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 107 mg より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンゾイルアミノ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 ジエチルエステル 85 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3 , TMS); 1.30 (t, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 2.09-2.43 (m, 3H), 2.53-2.38 (m, 1H), 4.19-4.38 (m, 4H), 4.52-4.71 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.75-7.84 (m, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 469 (M+Na)⁺

$[\alpha]_D^{27} = +8.3^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.93$)

(3) 参考例2の(6)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸ジエチルエステル4.8mgより、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルアミノ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸2.4mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, D_2O , TMSP); 2.33-2.42 (m, 2H), 2.57-2.67 (m, 2H), 4.46-4.55 (m, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.87-7.90 (m, 1H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 389 (M-H)⁻

$[\alpha]_D^{28} = +6.0^\circ$ (CHCl_3 , $c=0.34$)

(参考例8)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸の合成

(1) ピリジン3.7mLに溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-6-フルオロ-3-ヒドロキシビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル2.02mgに塩化3, 4-ジクロロベンゾイル2.34mgを加え、窒素雰囲気下、室温で28時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル100mLを加え、この酢酸エチル溶液を飽和硫酸銅水溶液および水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル:ワコウゲルC200、展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル=1.0:1)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル 6-エチルエステル2.98mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3); 1.35 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 2.35-2.55 (m, 3H), 2.77-2.87 (m, 1H), 4.31 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.24-5.46 (m, 3H), 7.28-7.60

(m, 6H), 7.90-8.20 (m, 2H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 558 (M+Na)⁺

(2) 参考例2の(5)と同様に、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アジド-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル 2.98mg より (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-エチルエステル 2.18mg を得た。

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃, TMS); 1.33 (t, J=7.3 Hz, 3H), 2.25-2.80 (m, 4H), 4.28 (q, J=7.3 Hz, 2H), 5.05-5.13 (m, 1H), 5.16 (d, J=12.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 5H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 2.20 Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.2 Hz, 1H).

MS (ESI) (Pos) m/z; 532 (M+Na)⁺

[α]_D²² = +31.8° (CHCl₃, c=0.55)

(3) エタノール 1.0 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2-ベンジルエステル6-ジエチルエステル 2.18mg に、5%パラジウム炭素 1.5mg を加え水素雰囲気下、室温で 50 分間攪拌した。セライトを用いてパラジウム炭素を濾別し、濾液を減圧下濃縮し、得られた固体をテトラヒドロフラン 2 mL と水 1 mL の混合溶媒に溶解した。この溶液に、氷冷下、水酸化リチウム 1 水和物 1.0mg を加え 30 分間攪拌した。氷冷下、1 規定塩酸 0.5 mL を加え、水で 5.0 mL に希釀した後、イオン交換樹脂 (AG 50W-X8 Resin (H 型)、展開溶媒：水、40%テトラヒドロフラン水溶液、10%ピリジン水溶液) にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンゾイルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 2.5mg を得た。

¹H-NMR (300 MHz, D₂O, TMSP); 2.40-2.45 (m, 2H), 2.71-2.77 (m, 2H), 5.2

8-5. 36 (m, 1H), 7. 68 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 89 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 8. 16 (s, 1H).

MS (ESI) (Nega) m/z; 390 (M-H)⁻

[α]_D²⁸ = +9. 2° (MeOH, c=0. 23)

5 (実施例 1)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-メチルエステル 塩酸塩の合成

メタノール 8 mL に懸濁させた (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 800 mg に、氷冷下、塩化チオニル 0. 65 mL を加えた後、50°C で 4 時間攪拌した。3 時間室温で攪拌した後、メタノールを減圧下留去した。残渣にヘキサン 20 mL を加え 2 時間攪拌した後、固体をろ取した。この固体をジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-メチルエステル 塩酸塩 820 mg を得た。

15 (実施例 2)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ペンチルエステルの合成

ペンタノール 4 mL に懸濁させた (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 300 mg に、氷冷下、塩化チオニル 225 μL を加えた後、50°C で 3 時間攪拌した。放冷後、反応溶液を約 1 mL 程度まで減圧下濃縮し、ヘキサンを 200 mL を加え 12 時間攪拌した。析出した固体をろ取し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーヘル 50 C 18 (和光純薬) : 展開溶媒 水 ~ 50% アセトニトリル水溶液) にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロ

ロベンジルオキシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 ,
6 - ジカルボン酸 6 - ペンチルエステル 1.88 mg を得た。

(実施例 3)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベ
5 ンジルオキシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 , 6 -
ジカルボン酸 ジエトキシカルボニルメチルエステルの合成。

テトラヒドロフラン 0.8 mL 及び水 0.4 mL の混合溶媒に懸濁した (1
R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル
10 オキシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカ
ルボン酸 3.6 mg に、室温にて水酸化リチウム水和物 4.4 mg を加え、10
分間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣に N, N - ジメチルホルムアミド 0.36
mL 及びプロモ酢酸エチル 2.1 μL を加え、室温にて 2 時間、50°C にて 2 時
間、及び 90°C にて 4 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルにて抽
出した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を
15 減圧下濃縮した。残渣を薄層クロマトグラフィー (シリカゲル 60 F₂₅₄ (メ
ルク製) 、展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、(1 R,
2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオ
キシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 , 6 - ジカルボ
ン酸 ジエトキシカルボニルメチルエステル 1.2 mg を得た。

20 (実施例 4)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベ
ンジルオキシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 , 6 -
ジカルボン酸 6 - (2 - アジドエチル) エステルの合成

N, N - ジメチルホルムアミド 0.2 mL と水 0.02 mL の混合溶媒に溶
25 解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジク
ロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 ,
6 - ジカルボン酸 6 - (2 - ヨードエチル) エステル 1.8 mg に、室温にて
アジ化ナトリウム 6 mg を加え、60°C にて 12 時間攪拌した。放冷後、減圧下
溶媒を留去し、逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーベル 50 C 18 : 展開

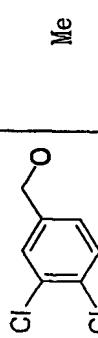
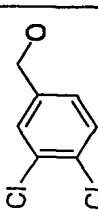
溶媒 水～70%アセトニトリル水溶液)にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸6-(2-アジドエチル)エステル7mgを得た。

5 (実施例5)

(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸6-(2-アミノエチル)エステルの合成

テトラヒドロフラン0.15mLと水0.02mLの混合溶媒に溶解した(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸6-(2-アジドエチル)エステル6mgに、室温にて1Mトリメチルホスフィン/テトラヒドロフラン溶液20μLを加え、13時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、逆相カラムクロマトグラフィー(ワコーベル50018(和光純薬)：展開溶媒 水～50%アセトニトリル水溶液)にて精製して得られた固体をさらにテトラヒドロフランで洗浄し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸6-(2-アミノエチル)エステル2mgを得た。

20 以下、実施例1、2、3、4及び5に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを表1に示す。

化合物 番号	X	Y	R ¹	R ²	NMR (TMS)	MS	実施例
1 *1	F		Me	H	(200 MHz, CD ₃ OD) 2.37 – 2.63 (m, 4 H) 3.81 (s, 3 H) 4.03 – 4.18 (m, 1 H) 4.55 (s, 2 H) 7.26 (dd, J =8.3, 1.8 Hz, 1 H) 7.48 (d, J =8.3 Hz, 1 H) 7.53 (d, J =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 390 (M-H) ⁻	1
2 *1	F		n-Pr	H	(200 MHz, CD ₃ OD) 0.96 (t, J =6.8 Hz, 3 H) 1.69 (sextet, J =6.8 Hz, 2 H) 2.37 – 2.65 (m, 4 H) 4.02 – 4.12 (m, 1 H) 4.17 (t, J =6.6 Hz, 2 H) 4.51 (d, J =11.9 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =11.9 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J =8.4, 1.8 Hz, 1 H) 7.48 (d, J =8.4 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 418 (M-H) ⁻	1

71

3 *1	F	<chem>CC(F)(C)c1ccc(Cl)cc1Cl</chem>	i-Pr	H	(500 MHz, CD ₃ OD) 1.28 (d, $J=5.8$ Hz, 6H) 2.38 – 2.44 (m, 2 H) 2.54 – 2.62 (m, 2 H) 4.07 – 4.12 (m, 1 H) 4.53 (d, $J=11.6$ Hz) 4.57 (d, $J=11.6$ Hz) 5.07 – 5.12 (m, 1 H) 7.26 (dd, $J=1.8$, 8.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H) 7.52 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H)	ESI (Nega) 418 (M-H) ⁻	1
4 *1	F	<chem>CC(F)(C)c1ccc(Cl)cc1Cl</chem>	n-Bu	H	(500 MHz, CD ₃ OD) 0.95 (t, $J=7.9$ Hz, 3 H) 1.40 (sextet, $J=7.9$ Hz, 2 H) 1.65 (quintet, $J=7.9$ Hz, 2 H) 2.38 – 2.44 (m, 2 H) 2.53 – 2.62 (m, 2 H) 4.06 – 4.10 (m, 1 H) 4.22 (t, $J=6.7$ Hz, 2 H) 4.52 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H) 4.58 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J=1.8$, 7.9 Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=1.8$ Hz, 1 H).	ESI (Nega) 432 (M-H) ⁻	1
5 *1	F	<chem>CC(F)(C)c1ccc(Cl)cc1Cl</chem>	i-Bu	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0.95 (d, $J=6.7$ Hz, 6 H) 1.90 – 2.03 (m, 1 H) 2.35 – 2.66 (m, 4 H) 4.00 (d, $J=6.5$ Hz, 2 H) 4.03 – 4.20 (m, 1 H) 4.52 (d, $J=10.7$ Hz, 1 H) 4.58 (d, $J=10.7$ Hz, 1 H) 7.26 (dd, $J=8.2$, 1.9 Hz, 1 H) 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.53 (d, $J=1.9$ Hz, 1 H)	ESI (Nega) 432 (M-H) ⁻	2

6	F		n-Pentyl	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0.88 - 0.96 (m, 3 H) 1.29 - 1.45 (m, 4 H) 1.63 - 1.72 (m, 2 H) 2.33 - 2.64 (m, 4 H) 3.99 - 4.06 (m, 1 H) 4.20 (t, J =6.6 Hz, 2 H) 4.48 (d, J =11.2 Hz, 1 H) 4.60 (d, J =11.2 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, J =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 446 (M-H) ⁻	2	
7	F		n-Decyl	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0.87 - 0.92 (m, 3 H) 1.23 - 1.41 (m, 14 H) 1.60 - 1.71 (m, 2 H) 2.31 - 2.65 (m, 4 H) 3.97 - 4.07 (m, 1 H) 4.19 (t, J =6.6 Hz, 2 H) 4.47 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J =8.0, 2.3 Hz, 1 H) 7.45 (d, J =8.0 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =2.3 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 516 (M-H) ⁻	2	
8* ¹	F		Cyclohexyl	H	(500 MHz, CD ₃ OD) 1.29 - 1.59 (m, 6 H) 1.71 - 1.76 (m, 2 H) 1.85 - 1.90 (m, 2 H) 2.39 - 2.45 (m, 2 H) 2.55 - 2.63 (m, 2 H) 4.08 - 4.12 (m, 1 H) 4.53 (d, J =12.2 Hz, 1 H) 4.57 (d, J =12.2 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, J =8.6 Hz, 1 H) 7.52 (d, J =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 472 (M-H) ⁻	1	

9 *1	F		H	(500 MHz, CD ₃ OD) 0.97 - 1.05 (m, 2 H) 1.16 - 1.33 (m, 3 H) 1.63 - 1.77 (m, 6 H) 2.40 - 2.46 (m, 2 H) 2.58 - 2.60 (m, 2 H) 4.03 (d, J =6.7 Hz, 2 H) 4.09 - 4.13 (m, 1H) 4.54 (d, J =11.6 Hz, 1 H) 4.58 (d, J =11.6 Hz, 1 H) 7.26 (dd, J =1.8, 8.6 Hz, 1 H) 7.48 (d, J =8.6 Hz, 1 H) 7.52 (d, J =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 472 (M-H) ⁻	1
1 0	F		H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.30 - 2.61 (m, 4 H) 3.95 - 4.05 (m, 1 H) 4.46 (d, J =11.8 Hz, 1 H) 4.58 (d, J =11.8 Hz, 1 H) 5.23 (s, 2 H) 7.28 (dd, J =8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.33 - 7.41 (m, 5 H) 7.45 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.53 (d, J =1.9 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 466 (M-H) ⁻	2
1 1	F		H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.26 - 2.66 (m, 4 H) 3.99 - 4.08 (m, 1 H) 4.47 (d, J =11.8 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =11.8 Hz, 1 H) 4.69 (d, J =5.7 Hz, 2 H) 5.22 - 5.41 (m, 2 H) 5.87 - 6.03 (m, 1 H) 7.28 (dd, J =8.2, 1.7 Hz, 1 H) 7.45 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =1.7 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 416 (M-H) ⁻	2

1 2	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C=Cl</chem>	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.33 - 2.68 (m, 4 H) 2.99 - 3.05 (m, 1 H) 3.97 - 4.10 (m, 1 H) 4.48 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 4.60 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 7.24 - 7.33 (m, 1 H) 7.42 - 7.58 (m, 2 H)	ESI (Nega) 414 (M-H) ⁻	2
1 3	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C(Cl)C</chem>	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.36 - 2.68 (m, 4 H) 3.75 - 3.81 (m, 2 H) 3.99 - 4.08 (m, 1 H) 4.41 - 4.50 (m, 3 H) 4.61 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 7.29 (dd, J =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.46 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.55 (d, J =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 438 (M-H) ⁻	2
1 4	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C(Br)C</chem>	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.36 - 2.96 (m, 4 H) 3.62 (t, J =5.4 Hz, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.48 (d, J =11.7 Hz, 1 H) 4.50 (t, J =5.4 Hz, 2 H) 4.60 (d, J =11.7 Hz, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 1 H) 7.43 - 7.57 (m, 2 H)	ESI (Nega) 482 (M-H) ⁻	2
1 5	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2C(I)C</chem>	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.41 - 2.67 (m, 4 H) 3.40 (t, J =6.6 Hz, 2 H) 4.00 - 4.09 (m, 1 H) 4.40 - 4.63 (m, 4 H) 7.30 (dd, J =8.6, 1.8 Hz, 1 H) 7.47 (d, J =8.6 Hz, 1 H) 7.56 (d, J =1.8 Hz, 1 H)	ESI (Pos) 532 (M+H) ⁻	2

16	F	<chem>Oc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>	<chem>H2C<AOH</chem>	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.36 - 2.66 (m, 4 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.22 - 4.28 (m, 2 H) 4.48 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J =8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, J =8.3 Hz, 1 H) 7.54 (d, J =1.9 Hz, 1 H)	ESI (Nega) 420 (M-H) ⁻	2
17	F	<chem>Oc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>	<chem>CCOC(=O)C</chem>	(200 MHz, CDCl ₃) 1.29 (t, J =7.3 Hz, 6 H) 2.25 - 2.61 (m, 4 H) 3.75 - 3.91 (m, 1 H) 4.23 (q, J =7.3 Hz, 4 H) 4.43 - 4.87 (m, 6 H) 7.08 (dd, J =7.9, 2.2 Hz, 1 H) 7.34 - 7.42 (m, 2 H)	ESI (Pos) 572 (M+Na) ⁺	3
18	F	<chem>Oc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>	<chem>H2C<AN3</chem>	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.19 - 2.63 (m, 4 H) 3.48 - 3.61 (m, 2 H) 3.80 - 3.98 (m, 1 H) 4.28 - 4.37 (m, 2 H) 4.48 (d, J =12.3 Hz, 1 H) 4.66 (d, J =12.3 Hz, 1 H) 7.25 - 7.33 (m, 1 H) 7.41 - 7.48 (m, 1 H) 7.53 - 7.57 (m, 1 H)	ESI (Nega) 445 (M-H) ⁻	4
19	F	<chem>Oc1ccc(Cl)c(Cl)c1</chem>	<chem>H2C<ANH2</chem>	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.12 - 2.65 (m, 4 H) 3.34 - 3.45 (m, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 2 H) 3.81 - 3.96 (m, 1 H) 4.49 (d, J =12.1 Hz, 1 H) 4.65 (d, J =12.1 Hz, 1 H) 7.25 - 7.35 (m, 1 H) 7.42 - 7.48 (m, 1 H) 7.53 - 7.58 (m, 1 H)	ESI (Nega) 419 (M-H) ⁻	5

2 0	H	<chem>OCC1=CC(Cl)=CC(Cl)=C1</chem>	Et	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 1.24 (t, \mathcal{J} =7.1 Hz, 3 H) 1.97–2.01 (m, 1 H) 2.15–2.51 (m, 4 H) 3.76–3.80 (m, 1 H) 4.13 (q, \mathcal{J} =7.20 Hz, 2 H) 4.50 (s, 2 H) 7.24 (dd, \mathcal{J} =8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.48 (d, \mathcal{J} =8.2 Hz, 1 H) 7.51 (d, \mathcal{J} =1.9 Hz, 1 H).	ESI (Nega) 386 (M-H) ⁻	2
2 1	F	<chem>SC1=CC(Cl)=CC(Cl)=C1</chem>	<i>i</i> -Pr	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 1.26 (d, \mathcal{J} =7.0 Hz, 6 H) 2.21–2.38 (m, 3 H) 2.50–2.63 (m, 1 H) 2.99–3.11 (m, 1 H) 3.76 (d, \mathcal{J} =12.9 Hz, 1 H) 3.81 (d, \mathcal{J} =12.9 Hz, 1 H) 5.00–5.13 (m, 1 H) 7.24–7.32 (m, 1 H) 7.42–7.56 (m, 2 H)	ESI (Pos) 458 (M+Na) ⁺	2
2 2	F	<chem>SC1=CC(Cl)=CC(Cl)=C1</chem>	<i>i</i> -Bu	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0.94 (d, \mathcal{J} =6.7 Hz, 6 H) 1.86–1.99 (m, 1 H) 2.23–2.62 (m, 4 H) 2.99–3.08 (m, 1 H) 3.76 (d, \mathcal{J} =13.0 Hz, 1 H) 3.81 (d, \mathcal{J} =13.0 Hz, 1 H) 3.96 (d, \mathcal{J} =6.7 Hz, 2 H) 7.27 (dd, \mathcal{J} =8.4, 1.9 Hz, 1 H) 7.45 (d, \mathcal{J} =8.4 Hz, 1 H) 7.52 (d, \mathcal{J} =2.0 Hz, 1 H)	ESI (Pos) 472 (M+Na) ⁺	2

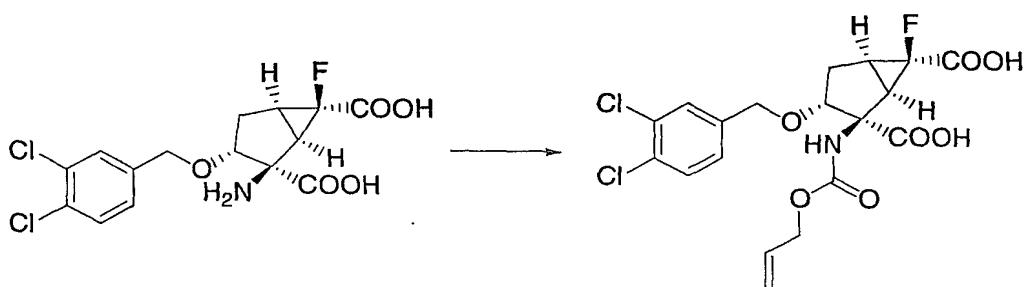
2 3	F	n-decyl	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 0.89 - 0.98 (m, 3 H) 1.21 - 1.45 (m, 14 H) 1.56 - 1.74 (m, 2 H) 2.19 - 2.42 (m, 3 H) 2.47 - 2.68 (m, 1 H) 2.95 - 3.13 (m, 1 H) 3.75 - 3.85 (m, 2 H) 4.17 (t, <i>J</i> =6.5 Hz, 2 H) 7.21 - 7.34 (m, 1 H) 7.42 - 7.56 (m, 2 H)	ESI (^{Pos}) 556 (M+Na) ⁺	2	
2 4	F	Benzyl	H	(300 MHz, CD ₃ OD) 2.19 - 2.43 (m, 3 H) 2.47 - 2.63 (m, 1 H) 2.96 - 3.12 (m, 1 H) 3.75 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H) 3.81 (d, <i>J</i> =13.2 Hz, 1 H) 5.22 (s, 2 H) 7.23 - 7.54 (m, 8 H)	ESI (^{Nega}) 482 (M-H) ⁻	2	

* 1 塩酸塩

(実施例 6)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - カルボン酸 6 - ジエチルカルバモイルメチルエステルの合成

5 (1)



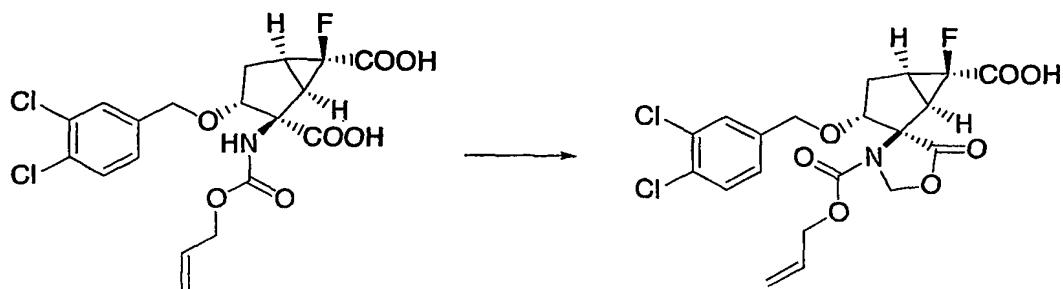
ジオキサン 2. 6 mL に懸濁した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2

10 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジル) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 740 mg に、飽和炭酸水素ナトリウム 6.7 mL を加え、室温で 10 分間攪拌した。この溶液に、クロロギ酸アリル 0.41 mL を滴下し、室温で 12 時間攪拌した。この反応溶液に水 2.6 mL を加え、この水層を酢酸エチルで洗浄した後、氷浴中、1 規定 15 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。合わせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アリルオキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 930 mg を得た。

20 ¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD, TMS); 2.15-2.53 (m, 3 H) 2.89-3.01 (m, 1 H) 4.06-4.19 (m, 1 H) 4.46 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 4.55 (d, *J*=4.8 Hz, 1 H) 4.71 (d, *J*=11.7 Hz, 1 H) 5.16-5.20 (m, 1 H) 5.29-5.36 (m, 1 H) 5.89-5.99 (m, 1 H) 7.22 (dd, *J*=8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.44 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H) 7.48 (d, *J*=2.0 Hz, 1 H)

25 MS(ESI)(Nega)m/z; 460 (M-H)⁻

(2)



5

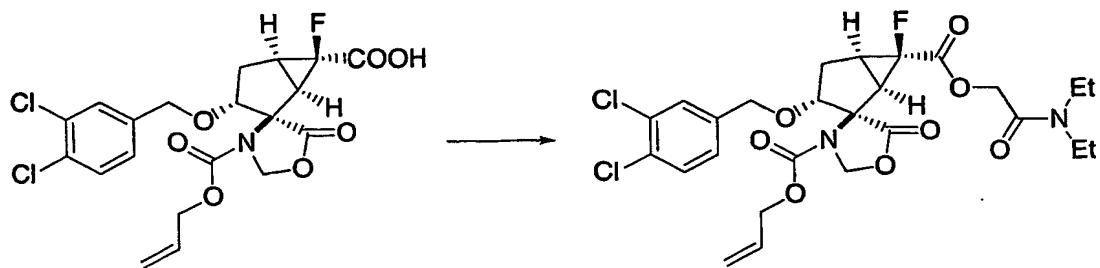
ベンゼン 1.0 mL に溶解した (1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アリルオキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロロービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6-ジカルボン酸 3.80 mg、パラホルムアルデヒド 1.09 mg、パラトルエンスルホン酸 1 水和物 8 mg の混合物を Dean-Stark 水分分離器を付け 3.5 時間、加熱還流した。放冷後、酢酸エチルで希釈し、この酢酸エチル溶液を水洗した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下濃縮し、(1'R, 2'R, 3'R, 5'R, 6'R) - 3' - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6' - フルオロ - 3 - アリルオキシカルボニル - 5 - オキソ - 15 オキサゾリジノン - 4 - スピロ - 2' - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6' - カルボン酸 3.70 mg を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS); 2.07-2.54 (m, 4 H) 4.17-4.24 (m, 1 H) 4.39 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 4.52 (d, *J*=12.3 Hz, 1 H) 4.63 (d, *J*=6.2 Hz, 2 H) 5.23 (d, *J*=4.4 Hz, 1 H) 5.28-5.54 (m, 2 H) 5.53 (d, *J*=4.5 Hz, 1 H) 20 5.85-5.98 (m, 1 H) 7.07 (dd, *J*=8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.32 (d, *J*=1.9 Hz, 1 H) 7.41 (d, *J*=8.2 Hz, 1 H).

MS(ESI)(Nega)m/z; 472 (M-H)⁻

(3)

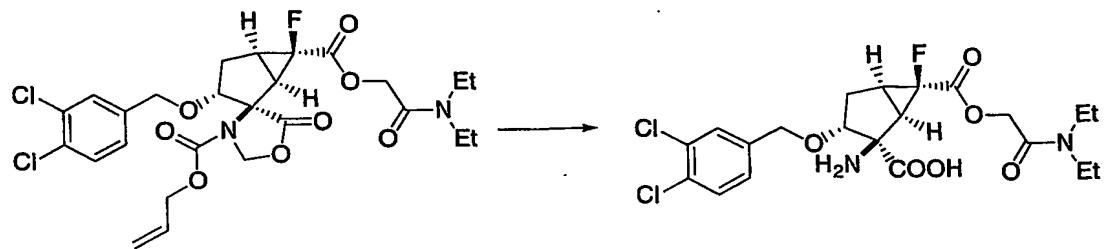
80



N, N-ジメチルホルムアミド 2 mL に溶解した (1' R, 2' R, 3'
R, 5' R, 6' R) - 3' - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6'
5 - フルオロ - 3 - アリルオキシカルボニル - 5 - オキソ - オキサゾリジノン
- 4 - スピロ - 2' - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6' - カルボン酸
5.8 mg に、炭酸カリウム 3.7 mg 及び N, N-ジエチルクロロアセトアミド 3.7 μ L を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水および飽和食塩水で酢酸エチル層を洗浄し後、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル : シキカゲル 60 N (関東化学)、展開溶媒 : ヘキサン - 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製し、(1' R, 2' R, 3' R, 5' R,
6' R) - 3' - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6' - フルオロ -
3 - アリルオキシカルボニル - 5 - オキソ - オキサゾリジノン - 4 - スピロ
15 - 2' - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6' - カルボン酸 6 - (N,
N-ジエチルアミノカルボニルメチル) エステル 6.0 mg を得た。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS); 1.12 (t, J =7.23 Hz, 3 H) 1.23 (t, J =7.2 Hz, 3 H) 2.21-2.60 (m, 4 H) 3.23 (q, J =7.2 Hz, 2 H) 3.38 (q, J =7.2 Hz, 2 H) 4.19-4.27 (m, 1 H) 4.38 (d, J =12.3 Hz, 1 H) 4.52 (d, J =12.3 Hz, 1 H) 4.63-4.65 (m, 2 H) 4.74 (d, J =14.1 Hz, 1 H) 4.85 (m, J =14.1 Hz, 1 H) 5.23 (d, J =4.3 Hz, 1 H) 5.24-5.33 (m, 2 H) 5.51 (d, J =4.3 Hz, 1 H) 5.87-6.00 (m, 1 H) 7.07 (dd, J =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.31 (d, J =2.0 Hz, 1 H) 7.40 (d, J =8.2 Hz, 1 H).

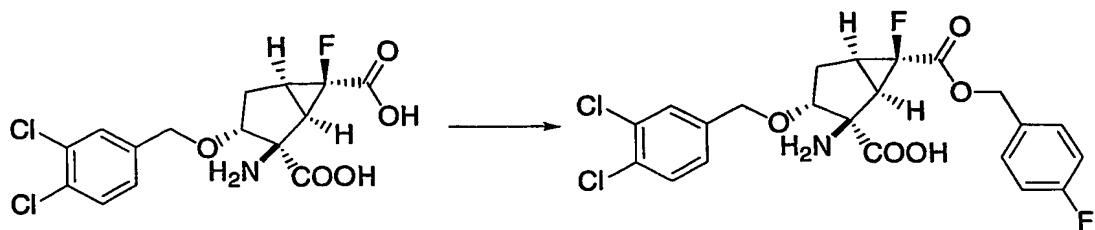
MS(ESI)(Pos)m/z; 609 (M+Na)⁺



クロロホルムに溶解した (1' R, 2' R, 3' R, 5' R, 6' R) -
 5 3' - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6' - フルオロ - 3 - アリル
 オキシカルボニル - 5 - オキソ - オキサゾリジノン - 4 - スピロ - 2' - ビ
 シクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 6' - カルボン酸 6 - (N, N - ジエチ
 ルアミノカルボニルメチル) エステル 5.8 mg に、窒素雰囲気下、1, 3 -
 10 ジメチルバルビツール酸 4.6 mg、テトラキストリフェニルホスフィンパラ
 ジウム 4 mg を加え、40 °C で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、
 残渣に酢酸エチル加え、室温で 1 時間攪拌した。析出した固体をろ別後、ろ
 液を減圧下濃縮し得られた残渣を逆相クロマトグラフィー (ワコーティング C18
 15 (和光純薬) : 展開溶媒 水 ~ 50% アセトニトリル水溶液) にて
 精製し、得られた固体をさらに酢酸エチルで洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5
 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 -
 20 フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - カルボン酸 6 - (N,
 N - ジエチルアミノカルボニルメチル) エステル 5 mg を得た。

(実施例 7)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロ
 20 ロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2,
 6 - ジカルボン酸 6 - (4 - フルオロベンジル) エステルの合成



4-フルオロベンジルアルコール 0.3 mL に懸濁させた (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)

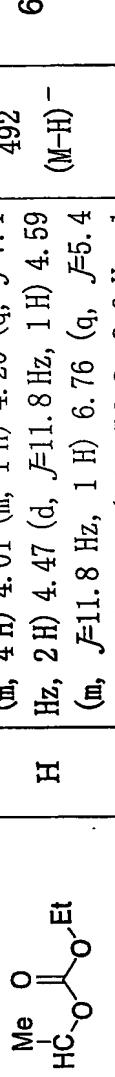
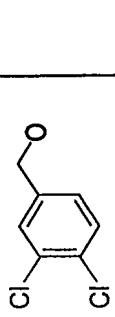
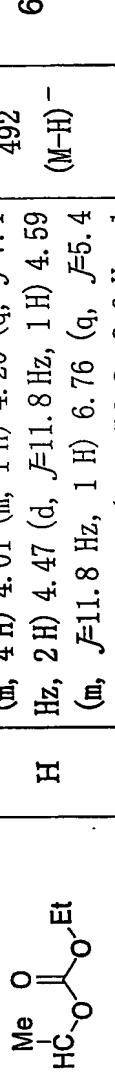
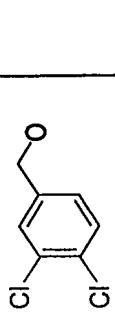
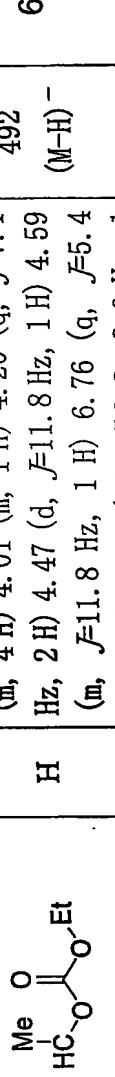
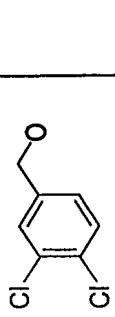
5 -6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 3
0 mg に、室温で、塩化チオニル 23 μL を加えた後、60 °C で 3 日間攪拌
した。放冷後、反応溶液を逆相クロマトグラフィー (ワコーティング 50°C 18
(和光純薬): 展開溶媒 水～70% アセトニトリル水溶液) にて精製し、(1
R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) -2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベン
10 ジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-
ジカルボン酸 6-(4-フルオロベンジル)エステル 5 mg を得た。

実施例 6 及び 7 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを以下の表 2 に示す。

化合物番号	X	Y	R ¹	R ²	NMR (300 MHz, TMS, CD3OD)		M.S. ESI (Nega) (M-H) ⁻	実施例
25	F		H ₂ C-OMe	H	2.31-2.63 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 3.96-4.06 (m, 1 H) 4.46 (d, J =11.7 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =11.7 Hz, 1 H) 5.20 (s, 2 H) 6.85-6.97 (m, 3 H) 7.22-7.31 (m, 2 H) 7.41-7.56 (m, 2 H)	496 (M-H) ⁻	7	
26	F		H ₂ C-OMe	H	2.30-2.63 (m, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 3.95-4.03 (m, 1 H) 4.46 (d, J =12.4 Hz, 1 H) 4.58 (d, J =12.4 Hz, 1 H) 5.16 (s, 2 H) 6.90 (d, J =8.9 Hz, 2 H) 7.29 (m, 3 H) 7.44 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.53 (d, J =1.9 Hz, 1 H)	496 (M-H) ⁻	6	
27	F		H ₂ C-OMe	H	2.30-2.65 (m, 4 H) 3.95-4.05 (m, 1 H) 4.46 (d, J =12.3 Hz, 1 H) 4.58 (d, J =12.3 Hz, 1 H) 5.21 (s, 1 H) 7.06-7.14 (m, 2 H) 7.25-7.30 (m, 1 H) 7.38-7.46 (m, 3 H) 7.51-7.55 (m, 1 H)	484 (M-H) ⁻	7	

-84-

28	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	H ₂ C-COOEt	1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.42–2.68 (m, 4 H) 3.98–4.08 (m, 1 H) 4.22 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.48 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.76 (s, 2 H) 7.29 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.55 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	1.13 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H) 2.42–2.68 (m, 4 H) 3.32–3.43 (m, 4 H) 3.98–4.09 (m, 1 H) 4.48 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=12.3$ Hz, 1 H) 4.94 (s, 2 H) 7.26–7.32 (m, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.53–7.56 (m, 1 H)	462 (M-H) ⁻	6
29	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC(=O)N(Et)C</chem>	H	(300 MHz, D2O, TMSP) 2.47–1.58 (m, 4 H) 3.33–3.41 (m, 4 H) 3.52–3.58 (m, 2 H) 3.92–4.13 (m, 5 H) 4.48–4.64 (m, 4 H) 7.29 (dd, $J=8.2$, 1.9 Hz, 1 H) 7.53–7.56 (m, 2 H)	489 (M-H) ⁻	6
30	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CCN1CCOC1</chem>	H	1.60 (s, 6 H) 1.66 (s, 3 H) 1.73 (s, 3 H) 1.92–2.18 (m, 8 H) 2.22–2.61 (m, 4 H) 3.83–3.96 (m, 1 H) 4.46 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.63 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.70 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H) 5.02–5.16 (m, 2 H) 5.30–5.39 (m, 1 H) 7.24–7.32 (m, 1 H) 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.51–7.57 (m, 1 H)	580 (M-H) ⁻	6
31	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	Farnesyl				

3 2	F			H	1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 1.5 H) 1.29 (t, $J=7.1$ Hz, 1.5 H) 1.51 (d, $J=5.4$ Hz, 1.5 H) 1.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1.5 H) 2.49 (m, 4 H) 4.01 (m, 1 H) 4.20 (q, $J=7.1$ Hz, 2 H) 4.47 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 4.59 (m, $J=11.8$ Hz, 1 H) 6.76 (q, $J=5.4$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	492 6 (M-H) ⁻
3 3	F			H	1.21 - 1.61 (m, 8 H) 1.68 - 1.96 (m, 4 H) 2.30 - 2.66 (m, 4 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.57 (m, 1 H) 4.67 (m, 2 H) 6.76 (q, $J=5.3$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	506 6 (M-H) ⁻
3 4	F			H	1.21 - 1.61 (m, 8 H) 1.68 - 1.96 (m, 4 H) 2.30 - 2.66 (m, 4 H) 3.98 - 4.07 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.57 (m, 1 H) 4.67 (m, 2 H) 6.76 (q, $J=5.3$ Hz, 1 H) 7.28 (dd, $J=8.3$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.3$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	546 6 (M-H) ⁻

3 5	F		H	2.18 (s, 3 H) 2.32-2.66 (m, 4 H) 3.95-4.08 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=11.8$ Hz, 1 H) 5.06 (s, 2 H) 7.25-7.32 (m, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.51-7.57 (m, 1 H)	488 (M-H) -	6
3 6	F		H	2.34-2.67 (m, 4 H) 3.87 (s, 3 H) 3.95-4.06 (m, 1 H) 4.46 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.58 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 6.05 (s, 2 H) 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H) 7.24-7.30 (m, 1 H) 7.44 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.50-7.56 (m, 1 H) 8.00 (d, $J=9.0$ Hz, 3 H)	540 (M-H) -	6
3 7	F		H	1.41 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) 2.44-2.69 (m, 4H) 3.99-4.10 (m, 4H) 4.26 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H) 4.48 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 4.60 (d, $J=12.0$ Hz, 1 H) 6.15 (s, 2H) 7.25-7.56 (m, 6H) 7.73 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H) 8.00 (d, $J=9.8$ Hz, 1 H)	604 (M-H) -	6
3 8	F		H	0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H) 1.64 (sextet, $J=7.4$ Hz, 2 H) 2.31-2.97 (m, 6 H) 3.97-4.06 (m, 1 H) 4.47 (d, $J=12.1$ Hz, 1 H) 4.59 (d, $J=12.1$ Hz, 2 H) 5.83 (s, 2 H) 7.28 (dd, $J=8.2$, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=2.0$ Hz, 1 H)	476 (M-H) -	6

3 9	F	<chem>O=C(O[C@H](C)C)c1ccc(Cl)cc1</chem>	H ₂ C-O-C(=O)-tBu	H	1.20 (s, 9 H) 2.34-2.66 (m, 4 H) 3.96-4.04 (m, 1 H) 4.47 (d, J =11.8 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =11.8 Hz, 1 H) 5.83 (s, 2 H) 7.28 (dd, J =8.2, 2.0 Hz, 1 H) 7.45 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.52 (d, J =2.0 Hz, 1 H)	490 (M-H) ⁻	6
4 0	F	<chem>O=C(O[C@H](C)C)c1ccc(Cl)cc1</chem>	H ₂ C-O-C(=O)-Ph	H	2.35-2.66 (m, 4 H) 3.97-4.05 (m, 1 H) 4.46 (d, J =12.1 Hz, 1 H) 4.58 (d, J =12.1 Hz, 1 H) 6.08 (s, 2 H) 7.27 (dd, J =8.3, 1.9 Hz, 1 H) 7.44 (d, J =8.3 Hz, 1 H) 7.48-7.56 (m, 3 H) 7.61-7.69 (m, 2 H) 8.05 (d, J =7.2 Hz, 2 H)	510 (M-H) ⁻	6
4 1	F	<chem>O=C(O[C@H](C)C)c1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>O=C1OC(c2ccccc2)C=C1</chem>	H	2.35-2.67 (m, 4 H) 3.96-4.06 (m, 1 H) 4.46 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 4.59 (d, J =12.0 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J =8.2, 1.9 Hz, 1 H) 7.44 (d, J =8.2 Hz, 1 H) 7.52-7.54 (m, 2 H) 7.69-7.95 (m, 4 H)	508 (M-H) ⁻	6
4 2	H	<chem>O=C(O[C@H](C)C)c1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC(C)(C)C(=O)OC(C)C</chem>	H	1.22-1.32 (m, 3 H) 1.42-1.50 (m, 3 H) 1.87-1.94 (m, 1 H) 2.11-2.27 (m, 2 H) 2.32-2.41 (m, 2 H) 3.61-3.70 (m, 1 H) 4.11-4.23 (m, 2 H) 4.44 (d, J =11.97 Hz, 1 H) 4.51 (d, J =11.97 Hz, 1 H) 6.63-6.72 (m, 1 H) 7.22-7.30 (m, 1 H) 7.45 (d, J =8.24 Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H)	474 (M-H) ⁻	6

4 3	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>H2Cc1ccc(Cl)cc1</chem>	H	2.03 (3 H, s), 2.30 – 2.64 (4 H, m), 3.97 – 4.07 (1 H, m), 4.46 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 4.58 (1 H, d, J = 11.80 Hz), 5.18 (2 H, s) 7.14 – 7.57 (7 H, m)	480 (M-H) ⁻	7
4 4	H	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CC(=O)C1CCCCC1OC(=O)C</chem>	H	1.30 – 1.98 (14 H, m), 2.11 – 2.27 (2 H, m), 2.31 – 2.42 (2 H, m), 3.59 – 3.71 (1 H, m), 4.44 (1 H, d, J=12.1 Hz), 4.51 (1 H, d, J=12.1 Hz), 4.54 – 4.66 (1 H, m), 6.61 – 6.72 (1 H, m), 7.26 (1 H, dd, J=8.2, 1.7 Hz), 7.45 (1 H, d, J=8.2 Hz), 7.53 (1 H, d, J=1.7 Hz)	528 (M-H) ⁻	6
4 5	F	<chem>Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	<chem>CN(C)c1ccc(Cl)cc1</chem>	Benzyl	2.31 – 2.62 (4 H, m), 3.94 – 4.04 (1 H, m), 4.46 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 11.7 Hz), 5.23 (2 H, s), 7.26 – 7.39 (9 H, m)	432 (M-1) ⁻	7

(実施例 8)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - (3 - メチル) ブチルエステルの合成

- 5 3 - メチルブタノール 20 mL に懸濁させた (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 1. 50 g に、氷冷下、塩化チオニル 1. 0 mL を加えた後、70 °C で 3 時間攪拌した。放冷後、3 - メチルブタノールを減圧下留去した。残渣にエタノール 15 mL およびブ
10 オピレンオキシド 15 mL を加え、1 時間加熱還流した。放冷後、ジエチルエーテルで希釈し、析出した固体をろ取した。この固体を水、ジイソプロピルエーテル、ヘキサンで洗浄し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3.
15 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - (3 - メチル) - n - ブチルエステル 1. 01 g を得た。

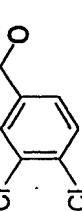
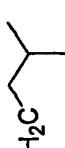
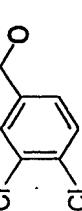
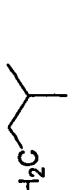
(実施例 9)

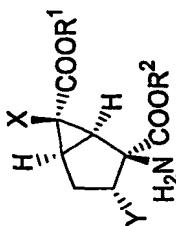
(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - (6 - メチル) ヘプチルエステルの合成

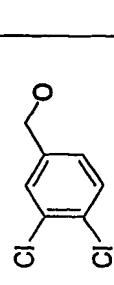
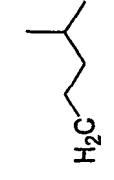
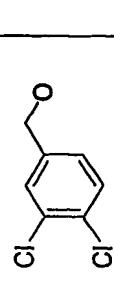
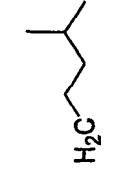
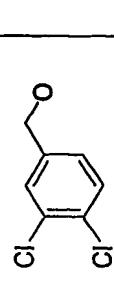
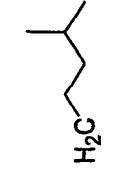
- 20 6 - メチル - 1 - ヘプタノール 10 mL に懸濁させた (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 1. 00 g に、氷冷下、塩化チオニル 0. 4 mL を加えた後、80 °C で 6 時間攪拌した。放冷後、不溶物をろ去し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー (ワコーベル 50 C 18 (和光純薬) : 展開溶媒 水 ~ 70 % アセトニトリル水溶液) にて精製した。得られた固体をエタノール : 水から再結晶し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロ - ピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - (6 - メチル) ヘプチルエステル 557 mg を得

た。

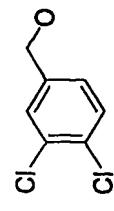
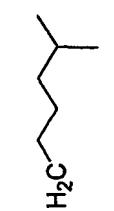
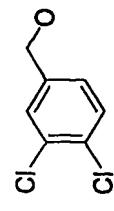
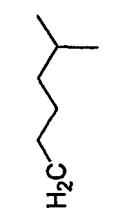
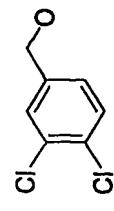
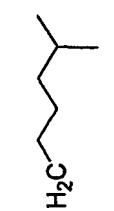
実施例 8 及び 9 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを以下の表 3 に示す。

化合物番号	X	Y	R ¹	R ²	NMR (300 MHz, TMS, CD3OD)	MS ESI (Nega)	実施例
46	F			H	0.93 (6 H, d, J = 6.5 Hz), 1.52 - 1.59 (2 H, m), 1.65 - 1.74 (1 H, m) 2.31 - 2.64 (4 H, m), 3.97 - 4.05 (1 H, m), 4.24 (2 H, t, J = 6.7 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.0 Hz)	446 (M-H) ⁻	8
47	F			H	0.91 (3 H, t, J = 6.7 Hz), 1.26 - 1.43 (6 H, m), 1.60 - 1.72 (2 H, m), 2.31 - 2.67 (4 H, m), 3.97 - 4.06 (1 H, m), 4.19 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 8.2, 1.7 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 1.7 Hz)	460 (M-H) ⁻	8



48	F			H	0.91 (6 H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.19 – 1.31 (2 H, m), 1.49 – 1.72 (3 H, m), 2.32 – 2.66 (4 H, m), 3.98 – 4.70 (1 H, m), 4.18 (1 H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.48 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz), 4.60 (1 H, d, $J = 11.8$ Hz); 7.29 (1 H, dd, $J = 8.2$, 2.1 Hz), 7.46 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.55 (1 H, d, $J = 2.1$ Hz)	460 (M-H) ⁻	8	
49	F			H	0.91 (6 H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.33 – 1.43 (4 H, m), 1.46 – 1.60 (1 H, m), 2.31 – 2.65 (4 H, m), 3.98 – 4.05 (1 H, m), 4.14 (2 H, d, $J = 5.1$ Hz), 4.47 (1 H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.59 (1 H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.28 (1 H, dd, $J = 8.1$, 1.9 Hz), 7.45 (1 H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.54 (1 H, d, $J = 1.9$ Hz)	460 (M-H) ⁻	8	
50	F			H	0.90 (3 H, t, $J = 6.5$ Hz), 1.26 – 1.42 (8 H, m), 1.59 – 1.72 (2 H, m), 2.31 – 2.40 (2 H, m), 2.48 (1 H, dd, $J = 13.3$, 7.4 Hz), 2.50 – 2.66 (1 H, m), 3.98 – 4.03 (1 H, m), 4.19 (2 H, t, $J = 6.5$ Hz), 4.47 (1 H, d, $J = 12.0$ Hz), 4.59 (1 H, d, $J = 12.0$ Hz), 7.28 (1 H, dd, $J = 8.2$ Hz), 7.45 (1 H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54 (1 H, d, $J = 2.0$ Hz)	476 (M+H) ⁺	8	

93

5.1	F	 	H ₂ C>CH>CH>CH>CH>	0.90 (6 H, d, J = 6.5 Hz), 1.17 – 1.71 (7 H, m), 2.32 – 2.40 (2 H, m), 2.49 (1 H, dd, J = 13.2, 7.3 Hz), 2.55 – 2.66 (1 H, m), 3.98 – 4.07 (1 H, m), 4.20 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 4.48 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 7.29 (1 H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.55 (1 H, d, J = 1.9 Hz)	476 (M+H) ⁺	8
				0.90 (3 H, t, J = 6.6 Hz), 1.25 – 1.42 (10 H, m), 1.60 – 1.71 (2 H, m), 2.31 – 2.40 (2 H, m), 2.48 (1 H, dd, J = 13.4, 7.6 Hz), 2.5 – 2.7 (1 H, m), 4.05 – 4.06 (1 H, m), 4.19 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 4.59 (1 H, d, J=12.0 Hz), 7.28 (1 H, dd, J = 8.2, 1.9 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 1.9 (1 H, d, J = 1.9 Hz)	490 (M+H) ⁺	8
5.2	F	 	H ₂ C>CH>CH>CH>CH>			
5.3	F	 	H ₂ C>CH>CH>CH>CH>	0.89 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 1.15 – 1.39 (6 H, m), 1.47 – 1.71 (3 H, m), 2.33 – 2.65 (4 H, m), 4.02 (1 H, m), 4.19 (2 H, t, J = 6.5 Hz), 4.48 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 4.60 (1 H, d, J = 12.1 Hz), 7.29 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.46 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.0 Hz)	488 (M-H) ⁻	9

5 4	F	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(Cl)c1ccc(Cl)cc1O</chem>	H	0.86 - 0.95 (9 H, m), 1.06 - 1.76 (10 H, m), 2.31 - 2.66 (4 H, m), 3.98 - 4.05 (1 H, m), 4.24 (2 H, t, J = 6.8 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 4.59 (1 H, m), 7.28 (1 H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 1.8 Hz)	516 (M-H) ⁻	9	
5 5	F	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(Cl)c1ccc(Cl)cc1N</chem>	i-Bu	H	0.94 (6 H, d, J = 6.7 Hz), 1.88 - 2.01 (1 H, m), 2.28 - 2.55 (4 H, m), 3.15 - 3.23 (1 H, m), 3.74 (1 H, d, J = 15.4 Hz), 3.79 (1 H, d, J = 15.4 Hz), 3.93 - 4.02 (2 H, m), 7.27 (1 H, dd, J = 8.2, 2.0 Hz), 7.45 (1 H, d, J = 8.2 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2.0 Hz)	431 (M-H) ⁻	8
5 6	F	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(c1ccccc1)C(=O)c2ccccc2</chem>	Et	H	1.25 (3 H, t, J = 7.2 Hz), 2.04 - 2.34 (3 H, m), 2.48 - 2.60 (1 H, m), 3.89 - 4.03 (1 H, m), 4.21 (2 H, q, J = 7.2 Hz), 5.51 (1 H, s), 7.15 - 7.39 (10 H, m)	412 (M-1) ⁻	8
5 7	F	<chem>CC(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(C)C(c1ccc(cc1)C(=O)Cc2ccccc2)C(=O)c3ccccc3</chem>	i-Pr	H	1.26 (6 H, d, J = 6.2 Hz), 2.31 - 2.67 (4 H, m), 4.04 - 4.11 (1 H, m), 4.66 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 4.79 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 5.01 - 5.13 (1 H, m), 7.40 - 7.51 (3 H, m), 7.78 - 7.87 (4 H, m)	400 (M-1) ⁻	8

(実施例 10)

(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ブチルエステル 6 - エチルエステルおよび (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ブチルエステルの合成

(1) 実施例 1 と同様に (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 4. 00 g より (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - エチルエステル 塩酸塩 2. 96 g を得た。

(2) (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - エチルエステル 塩酸塩 400 mg をエタノール 5 mL とプロピレンオキシド 5 mL の混合溶液に加え、2.5 時間加熱還流した。放冷後、析出した固体をろ取し、固体をジエチルエーテルで洗浄後、水 : エタノールより再結晶し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - エチルエステル 230 mg を得た。

(3) ジオキサン 1 mL に懸濁した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2 - アミノ - 3 - (3, 4 - ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 6 - エチルエステル 200 mg に飽和炭酸水素ナトリウム 2 mL を加え、室温で 10 分間攪拌した。この溶液に、クロロギ酸アリル 0.18 mL を加え、室温で 8 時間攪拌した。この反応溶液に 1 規定塩酸 1 mL を加えて酸性とした後、水 10 mL を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。あわせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮し得られる残渣を、N, N - ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し

た。この溶液に、1-ヨードブタン 1.41 mg および炭酸カリウム 1.06 mg を加え、室温で 1.6 時間攪拌した。反応溶液に、水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。あわせた酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル：関東化学シリカゲル 60 （球状）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アリルオキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ブチルエステル 6 - エチルエステル 1.59 mg を得た。

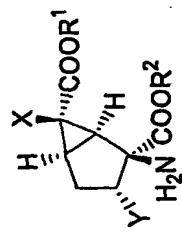
10 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, TMS) 0.89 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.24 - 1.43 (5 H, m), 1.56 - 1.66 (2 H, m), 2.22 - 2.51 (3 H, m), 2.93 - 3.00 (1 H, m), 3.81 - 3.89 (1 H, m), 4.08 - 4.65 (8 H, m), 5.16 - 5.37 (3 H, m), 5.84 ? 5.98 (1 H, m), 7.09 (1 H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 7.37 (1 H, d, J=2.0 Hz), 7.40 (1 H, d, J=8.2 Hz)

15 (4) クロロホルムに溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アリルオキシカルボニルアミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ブチルエステル 6 - エチルエステル 1.90 mg に、窒素雰囲気下、1, 3 - ジメチルバルビツール酸 8.1 mg、テトラキストリフェニルホスфинパラジウム 1.2 mg を加え、50°C で 1 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られる残渣をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：関東化学シリカゲル 60 （球状）、展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル = 5 : 1）にて精製し、(1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ブチルエステル 6 - エチルエステル 1.80 mg を得た。

20 (5) テトラヒドロフラン 2 mL と水 1 mL に溶解した (1 R, 2 R, 3 R, 5 R, 6 R) - 2-アミノ - 3 - (3, 4-ジクロロベンジルオキシ) - 6 - フルオロビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 2, 6 - ジカルボン酸 2 - ブチルエステル 6 - エチルエステル 1.31 mg に、水酸化リチウム 1 水和

物 15 mg を加え、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に、1 規定塩酸 2 mL を加え、減圧下濃縮し得られた残渣を逆相クロマトグラフィー（ワコーベル 50C18（和光純薬）：展開溶媒 水 ~ 40%アセトニトリル溶液）にて精製し、(1R, 2R, 3R, 5R, 6R)-2-アミノ-3-(3,4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオロビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸 2-ブチルエステル 37 mgを得た。

実施例 10 に記載の化合物、並びに同様にして得た化合物の構造及び物性データを以下の表 4 に示す。



化合物番号	X	Y	R ¹	R ²	NMR (300 MHz, TMS, CD3OD)	MS ESI (Neg)	実施例
5.8	F	Cl Cl	H	Bu	0.88 (3 H, t, J = 7.4 Hz), 1.37 - 1.47 (2 H, m), 1.64 - 1.71 (2 H, m), 2.22 - 2.62 (4 H, m); 4.06 - 4.15 (1 H, m), 4.20 - 4.41 (2 H, m), 4.53 (2 H, s), 7.21 - 7.25 (1 H, m), 7.48 - 7.51 (2 H, m)	432 (M-1) ⁻	1.0
5.9	F	Cl Cl	Et	Bu	(300 MHz, TMS, CDCl ₃) • ppm 0.90 (3 H, t, J=7.4 Hz), 1.24 - 1.45 (5 H, m), 1.60 - 1.69 (2 H, m), 2.13 - 2.27 (2 H, m), 2.38 - 2.49 (2 H, m), 3.74 - 3.86 (1 H, m), 4.07 - 4.29 (4 H, m), 4.46 (1 H, d, J=12.1 Hz), 4.63 (1 H, d, J=12.1 Hz) 7.09 (1 H, d, J=8.24 Hz), 7.67 (1 H, s), 7.38 (1 H, d, J=8.39 Hz)	484 (M+Na) ⁺	1.0

(試験例 1) ラットの血漿中濃度による生体内暴露量の測定

生体内暴露量は、例えば、本発明の化合物 1、4 及び 10 と、式 [IV] 中、X がフッ素原子、Y が 3, 4-ジクロロベンジルオキシ基である本発明の化合物 1、4 及び 10 の親化合物のラットにおける経口投与後の本発明の化合物 1 の親化合物の血漿中濃度を下記の通り測定し、比較し、検討した。また、同様の方法で、本発明の化合物 44 とその親化合物のラットにおける経口投与後の本発明の化合物 44 の親化合物の血漿中濃度を測定し、比較し、検討した。

日本チャールス・リバー社より入手した 7 週令のラット (240 - 280 g、オス、系統 CD (SD) IGS) を 2 日以上馴化し使用した。本発明の化合物を 10 % HP- β -CD 含有の 0.03 規定塩酸に溶解し 2 mg/mL の濃度とし、10 mg/kg を経口投与した。1 時間後及び 2 時間後、尾静脈から採血管 (EDTA 入り) を用いて採血後、直ちに遠心 (10000 × g、4°C、10 分間) し血漿を採取し血漿サンプルとした。血漿サンプルは、-80°C 以下で冷凍保存した。氷冷の条件で融解した血漿サンプルに内標準物質のメタノール溶液を添加し、除タンパク後、遠心 (10000 × g、4°C、10 分間) し、上清中の本発明の化合物の親化合物の濃度を LC/MS/MS によって測定した。

下表に示す通り、本発明の化合物の投与によって、本発明の化合物の親化合物の血漿中濃度は飛躍的に上昇し、生体内暴露量が増加した。

20 本発明の化合物と本発明の化合物の親化合物の血漿中濃度の比較

化合物 (10mg/kg p. o.)	本発明の化合物の親化合物の血漿中濃度 (ng/mL)	
	1時間後	2時間後
化合物 A ^{*1}	123	178
本発明の化合物 1 ^{*2}	11332	8162
本発明の化合物 4 ^{*3}	6863	7057
本発明の化合物 10 ^{*4}	5956	5754
化合物 B ^{*5}	73	125

本発明の化合物44 ^{*6}	235	610
-------------------------	-----	-----

*¹ 化合物A（本発明の化合物1、4及び10の親化合物）：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

*² 本発明の化合物1：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-メチルエステル

*³ 本発明の化合物4：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-n-ブチルエステル

10 *⁴ 本発明の化合物10：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-ベンジルエステル

*⁵ 化合物B（本発明の化合物44の親化合物）：(1S, 2R, 3R, 5R, 6S) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸

*⁶ 本発明の化合物44：(1R, 2R, 3R, 5R, 6R) - 2-アミノ-3-(3, 4-ジクロロベンジルオキシ)-6-フルオローピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸 6-(1-(シクロヘキシリオキシカルボニルオキシ)エチル)エステル

20

産業上の利用可能性

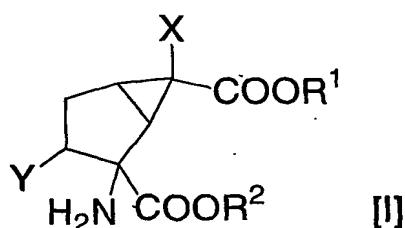
本発明の化合物、その医薬上許容される塩又はその水和物は、メタボトロピックグルタミン酸受容体の拮抗薬のプロドラッグとして利用され得るので、親化合物の生体内暴露量を飛躍的に増加させることができるようになった。

25 従って、統合失調症、不安およびその関連疾患、うつ病、二極性障害、てんかん等の精神医学障害の治療および予防、薬物依存症、認知障害、アルツハイマー病、ハンチントン舞蹈病、パーキンソン病、筋硬直に伴う運動障害、脳虚

血、脳不全、脊髄障害、頭部障害等の神経学的疾患の治療および予防、鎮痙、鎮痛、鎮吐等に、使用の容易性及び薬効の点からみて好ましいと思われる経口投与で有効な医薬品の提供が可能となった。

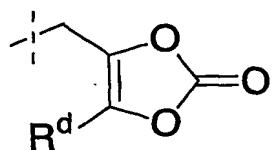
請求の範囲

1. 式 [I]



[式中、

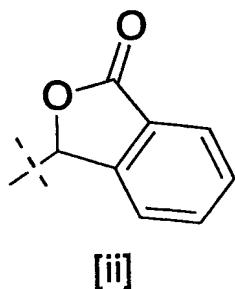
R¹及びR²は同一又は異なって、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、
10 ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なつて、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式[i]



20

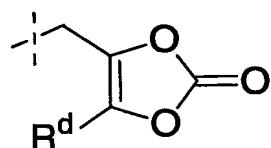
(式中、R⁹は前記と同義である。）で表される基、又は式[ii]

103



で表される基を示し、或いは、

R¹及びR²の何れか一方が水素原子のとき、他方がC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀
 5 ₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換され
 たC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル
 基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀
₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシル基、
 4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^b
 10 は前記と同義である。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基、
 式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。）
 で表される基、式 [i]

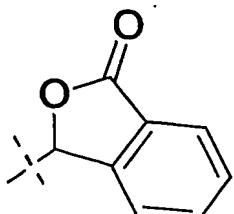


[i]

15

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]

104



[iii]

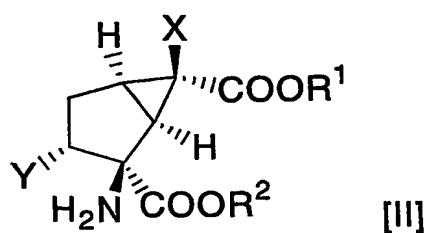
で表される基を示し、

Xは水素原子又はフッ素原子を示し、

- 5 Yは、 $-\text{OCH}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{S(O)}_n\text{R}^5$ 、 $-\text{SCH}_3\text{R}^4$ 、 $-\text{S(O)}_n\text{CHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NHCHR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{N}(\text{CHR}^3\text{R}^4)(\text{CHR}^{3'}\text{R}^{4'})$ 、 $-\text{NHCOR}^3$ 、又は $-\text{OCOR}^5$ を示し（式中、 R^3 、 $\text{R}^{3'}$ 、 R^4 及び $\text{R}^{4'}$ は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。）。】
- 10 20 で表される2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

2. 式 [II]

105



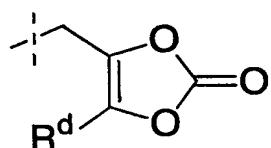
[III]

[式中、

R^1 及び R^2 は同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C

5 $_{2-10}$ アルキニル基、 1 若しくは 2 個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、 ハロゲン化 C_{1-10} アルキル基、 アジド C_{1-10} アル
キル基、 アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10}
アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、 ファルネシル基、 4-モルホリニル
 C_{1-10} アルキル基、 式 - $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ (式中、 R^a 及び R^b は同一又は異なつ
て、 水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。) で表される基によって置換され
た C_{1-10} アルキル基、 式 - $\text{CHR}^c\text{OC}(\text{O})\text{ZR}^d$ (式中、 Z は、 酸素原子、 窒
素原子、 硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^c は、 水素原子、 C_{1-10} アルキル基、
 C_{2-10} アルケニル基、 アリール基を示し、 R^d は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アル
ケニル基、 アリール基を示す。) で表される基、 式 [i]

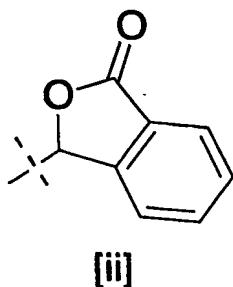
15



[i]

(式中、 R^d は前記と同義である。) で表される基、 又は式 [ii]

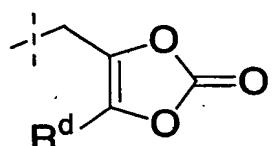
106



[iii]

で表される基を示し、或いは、

R¹及びR²の何れか一方が水素原子のとき、他方がC₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁
 5 C₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル
 基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁
 C₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、
 10 4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^b
 は前記と同義である。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基、
 式-CH_cOC(O)ZR^d（式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。）
 で表される基、式 [i]

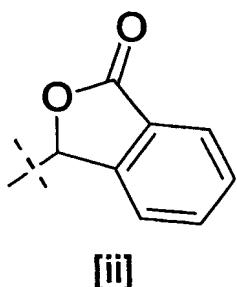


[i]

15

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]

107



で表される基を示し、

Xは水素原子又はフッ素原子を示し、

- 5 Yは、 $-OCHR^3R^4$ 、 $-SR^3$ 、 $-S(O)_nR^5$ 、 $-SCHR^3R^4$ 、 $-S(O)_nCHR^3R^4$ 、 $-NHCHR^3R^4$ 、 $-N(CHR^3R^4)(CHR^{3'}R^{4'})$ 、 $-NHCOR^3$ 、又は $-OCOR^5$ を示し（式中、 R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^4 及び $R^{4'}$ は同一又は異なって、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、 R^5 は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルケニル基、フェニル基、ナフチル基、1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基、複素芳香族基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基を示し、nは1又は2の整数を示す。）。】
- 10 20 で表される2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

3. 前記式 [II] において、

- R¹及びR²が同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-10} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-10} アルキル基、アジド C_{1-10} アル

キル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基を示し、或いは、

R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方が C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換され

5 C_{1-10} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-10} アルキル基、アジド C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基を示す、前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10 4. 前記式 [II] において、

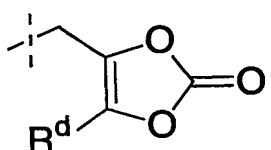
R^1 及び R^2 が同一又は異なって、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、アジド C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基を示し、或いは、

R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方が C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、1若しくは2個のフェニル基で置換された C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、アジド C_{1-6} アルキル基、アミノ C_{2-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基を示す、前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

20 5. 前記式 [II] において、

R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシリル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水

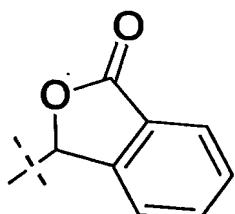
素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^d は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [i]



[i]

5

(式中、 R^d は前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



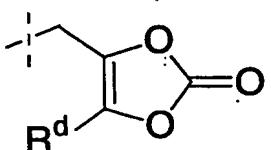
[ii]

10

で表される基を示し、或いは、

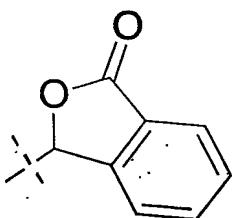
R^1 及び R^2 の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式-C(O)NR^a15
 R^b (式中、 R^a 及び R^b は前記と同義である。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d (式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。) で表される基、式 [i]

110



[ii]

(式中、 R^d は前記と同義である。)で表される基、又は式 [ii]



[iii]

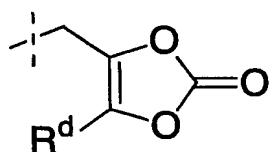
5

で表される基を示す、前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10 6. 前記式 [II]において、

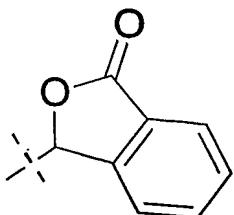
R^1 及び R^2 は同一又は異なって、ファルネシリル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル C_{1-6} アルキル基、4-モルホリニル C_{1-6} アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、 R^a 及び R^b は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-6} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-6} アルキル基、式-CH R^c O $C(O)ZR^d$ （式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^c は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アリール基を示し、 R^d は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]

111



[ii]

(式中、R^dは前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]

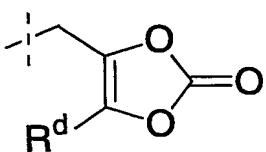


[ii]

5

で表される基を示し、或いは、

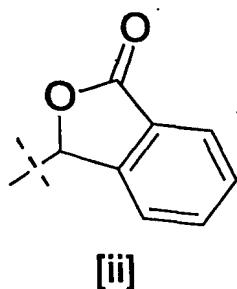
R¹及びR²の何れか一方が水素原子のとき、他方がファルネシル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシカルボニルC₁₋₆アルキル基、4-モルホリニルC₁₋₆アルキル基、式-C(O)NR^aR^b (式中、R^a及びR^bは前記と同義である。) で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基、式-CHR^cOOC(O)ZR^d (式中、Z、R^c及びR^dは前記と同義である。) で表される基、式 [i]



[ii]

15

(式中、R^dは前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



で表される基を示す、前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

7. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子である前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エ斯特ル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

8. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子であり、Xがフッ素原子である前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エ斯特ル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

9. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子であり、Xが水素原子である前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エ斯特爾誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが $-\text{OCH}\text{R}^3\text{R}^4$ （式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。）である前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エ斯特爾誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

11. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが $-\text{SCH}\text{R}^3\text{R}^4$ （式中、 R^3 及び R^4 は前記と同義である。）である前記請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エ斯特爾誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

。 12. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが—SR³（式中、R³は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン

5 酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

13. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが—S(O)_nCHR³R⁴（式中、R³、R⁴及びnは前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又は

10 その水和物。

14. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが—NHCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

15. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが—N(CHR³R⁴)(CHR^{3'}R^{4'})（式中、R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

16. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが—OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

25 17. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが—SCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

18. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり

、Yが $-SR^3$ （式中、R³は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

19. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり
5 Yが $-S(O)_nCHR^3R^4$ （式中、R³、R⁴及びnは前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

20. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり
10 Yが $-NHCHR^3R^4$ （式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。
。

21. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり
15 Yが $-N(CHR^3R^4)(CHR^{3'}R^{4'})$ （式中、R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は前記と同義である。）である請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

22. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが $-OCHR^3R^4$ （式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-

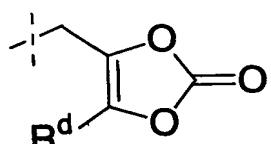
2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

23. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり

5 、

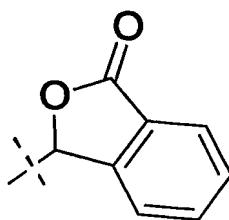
R¹が、式-CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]

10



[ii]

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]



[ii]

15

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

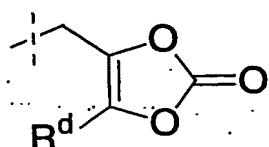
24. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-SCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり

、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

25. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-SCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり

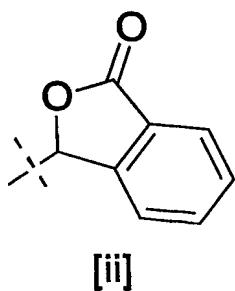
R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式[i]



[i]

20

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式[ii]



で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

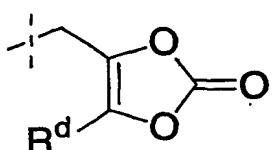
26. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子であり、 X がフッ素原子であり、 Y が $-\text{SR}^3$ （式中、 R^3 は前記と同義である。）であり、

R^1 が、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換された C_{1-10} アルキル基、ヒドロキシ C_{2-10} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-10} アルキル基、アジド C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ （式中、 R^{a} 及び R^{b} は同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

27. 前記式 [II]において、 R^2 が水素原子であり、 X がフッ素原子であり、 Y が $-\text{SR}^3$ （式中、 R^3 は前記と同義である。）であり、

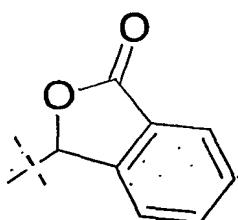
R^1 が、式 $-\text{CHR}^{\text{c}}\text{OC(O)ZR}^{\text{d}}$ （式中、 Z は、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、 R^{c} は、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、 R^{d} は、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]

118



[ii]

(式中、R^dは前記と同義である。) で表される基、又は式 [iii]



[iii]

5

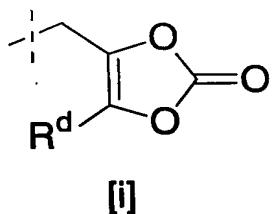
で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

10 28. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-S(O)_nCHR³R⁴（式中、R³、R⁴及びnは前記と同義である。）であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

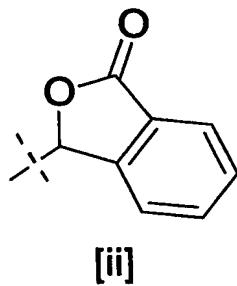
29. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-S(O)_nCHR³R⁴（式中、R³、R⁴及びnは前記と同義である。）であり、

R¹が、式-CH_nCHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



10

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]



15 で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

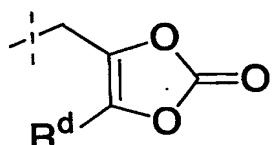
30. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-NHCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であ
20 り、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキ

ル基、ハロゲン化 C_{1-10} アルキル基、アジド C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

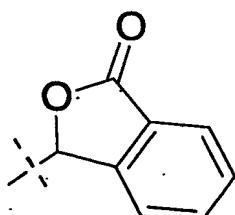
31. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-NHCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、

R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式[i]



[i]

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式[ii]



[ii]

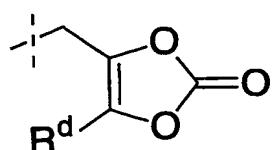
で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

32. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-N(CHR³R⁴)(CHR^{3'}R^{4'})（式中、R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は前記と同義である。）であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

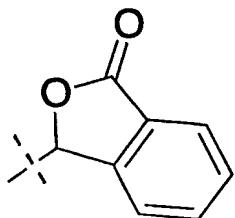
33. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-N(CHR³R⁴)(CHR^{3'}R^{4'})（式中、R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は前記と同義である。）であり、

20 R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式[i]



[i]

(式中、R^dは前記と同義である。)で表される基、又は式 [ii]

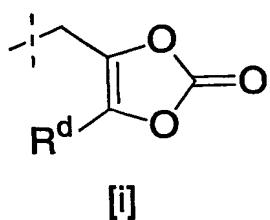


[ii]

5 で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

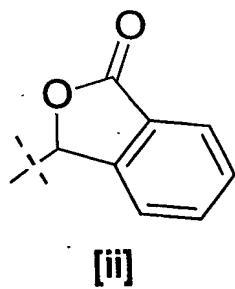
34. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、
 10 R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

20 35. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、
 R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



(式中、R^dは前記と同義である。)で表される基、又は式 [ii]

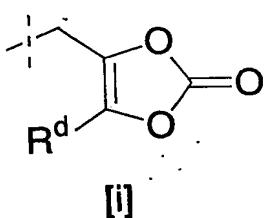
5



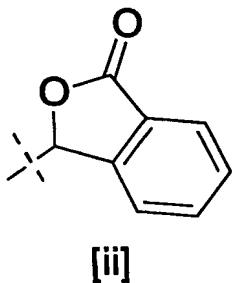
で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

36. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-SCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

37. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-SCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、R¹が、式-CH_nRC(=O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



10 (式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]

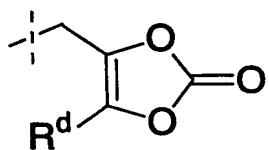


で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

38. 前記式 [II] において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-SR³（式中、R³は前記と同義である。）であり、R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁

$-_{10}$ アルキル基、ファルネシル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

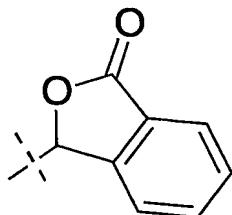
39. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-SR³（式中、R³は前記と同義である。）であり、R¹が、式-CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



[i]

15

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]



[ii]

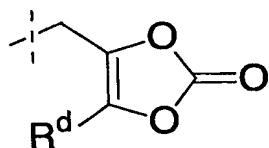
20 で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

40. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-S(O)_nCHR³R⁴（式中、R³、R⁴及びnは前記と同義である。）であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

41. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-S(O)_nCHR³R⁴（式中、R³、R⁴及びnは前記と同義である。）であり、

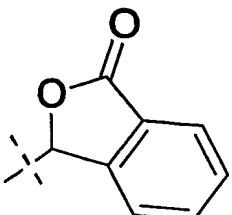
R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



[i]

(式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]

127



[iii]

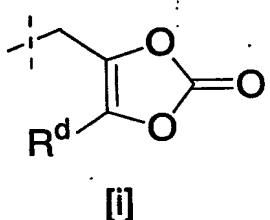
で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

42. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-NHCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

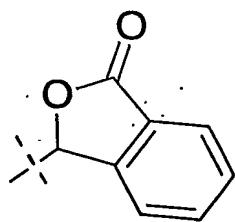
43. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-NHCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は前記と同義である。）であり、

R¹が、式-CH_cRC(=O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]



(式中、R^dは前記と同義である。)で表される基、又は式 [ii]

5



[ii]

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノピシクロ [3.

1. 0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容さ

10 れる塩又はその水和物。

4 4. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-N(CHR³R⁴)(CHR^{3'}R^{4'}) (式中、R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は前記と同義である。)であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若し

15 くは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキ

ル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀ア

ルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁

-10アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)

NR^aR^b (式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀ア

20 ルキル基を示す。)で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である

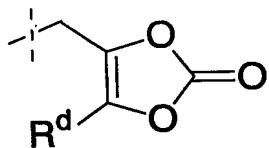
、請求の範囲第2項に記載の2-アミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-

2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和

物。

45. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、YがーN(CHR³R⁴) (CHR^{3'}R^{4'}) (式中、R³、R^{3'}、R⁴及びR^{4'}は前記と同義である。) であり、

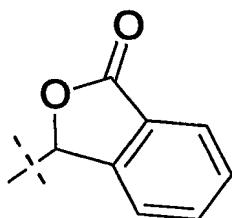
5 R¹が、式—CHR^cO C(O)ZR^d (式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [i]



[i]

10

(式中、R^dは前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



[ii]

15

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

46. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、YがーOCHR³R⁴ (式中、R³は水素原子であり、R⁴はフェニル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニト

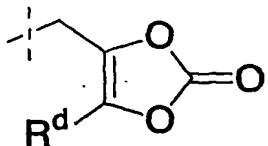
20

ロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基である。) であり、

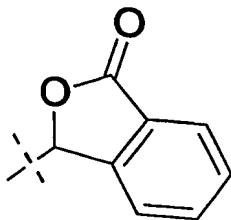
R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b (式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。) で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である
5 10 、請求の範囲第2項に記載の2-アミノ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

47. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-OCHR³R⁴ (式中、R³は水素原子であり、R⁴はフェニル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基である。) であり、

R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d (式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式[i]



[ii]



[iii]

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ〔3.

5 1. 0〕ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容さ
れる塩又はその水和物。

4 8. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であ
り、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³は水素原子であり、R⁴はナフチル基、
複素芳香族基、又は1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基である。

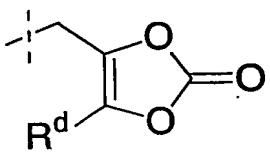
10) であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若し
くは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキ
ル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀ア
ルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁
15 -10アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)
NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀ア
ルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である
、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサン-
2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和
物。

4 9. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であ
り、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³は水素原子であり、R⁴はナフチル基、
複素芳香族基、又は1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基である。
）であり、

25 R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫

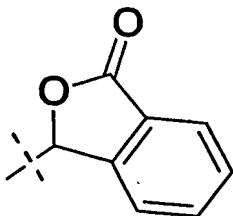
黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。)で表される基、式[i]



[i]

5

(式中、R^dは前記と同義である。)で表される基、又は式[ii]



[ii]

10

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

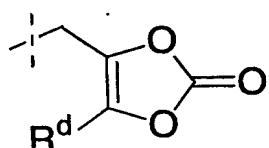
50. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが-OCHR³R⁴ (式中、R³及びR⁴は同一又は異なって、フェニル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1~5個の置換基で置換されたフェニル基である。)であり、

20 R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀ア

ルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_1-C_{10} アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式—C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。）で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基である
5 、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

5.1. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xがフッ素原子であり、Yが—OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は同一又は異なって、フェニル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、 C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基である。）であり、

15 R¹が、式—CHR^cOOC(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。）で表される基、式 [i]

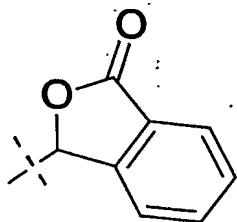


[i]

20

（式中、R^dは前記と同義である。）で表される基、又は式 [ii]

134



[ii]

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

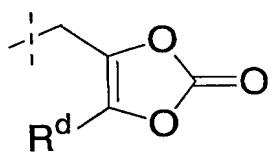
52. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³は水素原子であり、R⁴はフェニル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基である。）であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC₁₋₁₀アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀アルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノービシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

53. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³は水素原子であり、R⁴はフェニル基、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、ニトロ

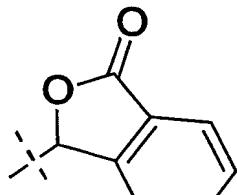
基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基で置換されたフェニル基である。) であり、

R¹が、式—CHR^cOOC(O)ZR^d (式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [i]



[i]

10 (式中、R^dは前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]



[ii]

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ [3.1.0] ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

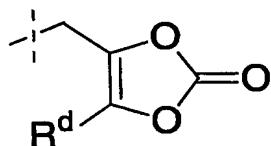
54. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが—OCHR³R⁴ (式中、R³は水素原子であり、R⁴はナフチル基、複素芳香族基、又は1～7個のハロゲン原子で置換されたナフチル基である。) であり、

R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若しくは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキ

ル基、ハロゲン化 C_{1-10} アルキル基、アジド C_{1-10} アルキル基、アミノ C_{2-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシ C_{1-10} アルキル基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル C_{1-10} アルキル基、ファルネシリル基、4-モルホリニル C_{1-10} アルキル基、式 - C(O)NR^aR^b (式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又は C_{1-10} アルキル基を示す。) で表される基によって置換された C_{1-10} アルキル基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

55. 前記式 [II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり、Yが -O.CHR³R⁴ (式中、R³は C_{1-10} アルキル基であり、R⁴はナフチル基である。) であり、

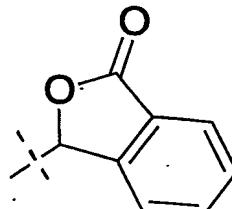
R¹が、式 -CHR^cOOC(O)ZR^d (式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示し、R^dは、 C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、アリール基を示す。) で表される基、式 [i]



[i]

(式中、R^dは前記と同義である。) で表される基、又は式 [ii]

20



[ii]

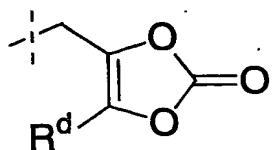
で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

56. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり
5 Yが-OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は同一又は異なって、フェニル基
、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、
トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、二
トロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基
で置換されたフェニル基である。）であり、

10 R¹が、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル基、C₂₋₁₀アルキニル基、1若し
くは2個のアリール基で置換されたC₁₋₁₀アルキル基、ヒドロキシC₂₋₁₀アルキ
ル基、ハロゲン化C₁₋₁₀アルキル基、アジドC₁₋₁₀アルキル基、アミノC₂₋₁₀ア
ルキル基、C₁₋₁₀アルコキシC₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルC<sub>1
-10</sub>アルキル基、ファルネシル基、4-モルホリニルC₁₋₁₀アルキル基、式-C(=O)NR^aR^b（式中、R^a及びR^bは同一又は異なって、水素原子又はC₁₋₁₀ア
ルキル基を示す。）で表される基によって置換されたC₁₋₁₀アルキル基である
15 、請求の範囲第2項に記載の2-アミノーピシクロ[3.1.0]ヘキサン-
2, 6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和
物。

20 57. 前記式[II]において、R²が水素原子であり、Xが水素原子であり
、Yが-OCHR³R⁴（式中、R³及びR⁴は同一又は異なって、フェニル基
、又は、ハロゲン原子、フェニル基、C₁₋₁₀アルキル基、C₁₋₁₀アルコキシ基、
トリフルオロメチル基、フェニル基、ヒドロキシカルボニル基、アミノ基、二
トロ基、シアノ基及びフェノキシ基からなる群より選ばれる1～5個の置換基
25 で置換されたフェニル基である。）であり、

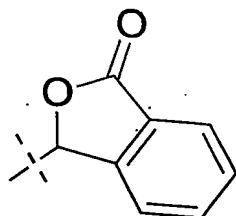
R¹が、式-CHR^cO C(O)ZR^d（式中、Zは、酸素原子、窒素原子、硫
黄原子若しくは単結合を示し、R^cは、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀ア
ルケニル基、アリール基を示し、R^dは、C₁₋₁₀アルキル基、C₂₋₁₀アルケニル
基、アリール基を示す。）で表される基、式[i]



[i]

(式中、R^dは前記と同義である。)で表される基、又は式 [ii]

5



[ii]

で表される基である、請求の範囲第2項に記載の2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物。

58. 前記請求の範囲第1項から第57項までのいずれか1項に記載の2-アミノピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,6-ジカルボン酸エステル誘導体、その医薬上許容される塩又はその水和物を有効成分とする医薬。

59. グループIIメタボトロピックグルタミン酸受容体拮抗薬である前記請求の範囲第58項に記載の医薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009398

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07C229/50, 235/06, 247/04, 323/61, A61K31/216, 31/365, 31/357,
 C07D307/88, 317/34, A61P9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18,
 25/22, 25/28, 25/30, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07C229/50, 235/06, 247/04, 323/61, A61K31/216, 31/365, 31/357,
 C07D307/88, 317/34, A61P9/10, 25/00, 25/08, 25/14, 25/16, 25/18,
 25/22, 25/28, 25/30, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2000-86597 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 28 March, 2000 (28.03.00), Claims; examples 28, 30, 31 & DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-10, 16, 22, 23, 34, 46, 50, 52, 54, 56, 58, 59 1-59
Y	WO 02/68380 A1 (ELI LILLY AND CO.), 06 September, 2002 (06.09.02), Claims (Family: none)	1-59
Y	JP 2001-525825 A (ELI LILLY AND CO.), 11 December, 2001 (11.12.01), Claims & EP 878463 A1 & WO 98/51655 A1 & US 5958960 A	1-59

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
 17 August, 2004 (17.08.04)

Date of mailing of the international search report
 07 September, 2004 (07.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Faxsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2004/009398
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-500754 A (ELI LILLY AND CO.), 25 January, 2000 (25.01.00), Claims & EP 774454 A1 & WO 97/17952 A1 & US 5912248 A	1-59
Y	JP 2000-336071 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 05 December, 2000 (05.12.00), Claims; Par. Nos. [0004], [0104] & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-59
Y	WO 02/605 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 January, 2002 (03.01.02), Claims & EP 1295865 A1 & US 2003/134902 A1	1-59
P,X	WO 03/61698 A1 (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 31 July, 2003 (31.07.03), Claims	1-8,10,22, 23,46-51,58, 59
P,Y	(Family: none)	1-59

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07C229/50, 235/06, 247/04, 323/61, A61K31/216,
31/365, 31/357, C07D307/88, 317/34, A61P9/10, 25/00, 25/08,
25/14, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. C1' C07C229/50, 235/06, 247/04, 323/61, A61K31/216,
31/365, 31/357, C07D307/88, 317/34, A61P9/10, 25/00, 25/08,
25/14, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CA(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 2000-86597 A(エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー)2000.03.28, 特許請求の範囲, 例28, 30, 31 & DE 19941675 A1 & US 6107342 A & GB 2341179 A & FR 2786768 A1	1-10, 16, 22, 23, 34, 46, 50, 52, 54, 56, 58, 59
Y		1-59
Y	WO 02/68380 A1(ELI LILLY AND COMPANY)2002.09.06, Claims (ファミリーなし)	1-59

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.08.2004

国際調査報告の発送日

07.9.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

吉良 優子

4H 3036

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-525825 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー)2001.12.11, 特許請求の範囲 & EP 878463 A1 & WO 98/51655 A1 & US 5958960 A	1-59
Y	JP 2000-500754 A(イーライ・リリー・アンド・カンパニー)2000.01.25, 特許請求の範囲 & EP 774454 A1 & WO 97/17952 A1 & US 5912248 A	1-59
Y	JP 2000-336071 A(大正製薬株式会社)2000.12.05, 特許請求の範囲,【0004】,【0104】 & WO 00/12464 A1 & EP 1110943 A1	1-59
Y	WO 02/605 A1(大正製薬株式会社)2002.01.03, 特許請求の範囲 & EP 1295865 A1 & US 2003/134902 A1	1-59
P X	WO 03/61698 A1(大正製薬株式会社)2003.07.31, 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-8,10,22, 23,46-51,58,59
P Y		1-59

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.